

Aus der Klinik und Poliklinik  
für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Vorstand: Prof. Dr. med. Martin Canis

# **Einfluss atmosphärischer Druckänderungen auf Menière - Attacken**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nina Heinlin

aus

Donauwörth

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Robert Gürkov
Mitberichterstatter:	PD Dr. K. Feil
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Ralf Strobl
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	21.09.2020

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Geschichte der Medizinmeteorologie .....	1
1.2	Einfluss des Wetters auf den menschlichen Organismus.....	4
1.3	Morbus Menière .....	6
1.3.1	Krankheitsbild .....	6
1.3.2	Diagnose.....	9
1.3.2.1	Elektrocochleographie .....	11
1.3.2.2	Glyceroltest .....	11
1.3.2.3	OAE-Modulation durch Tieftonstimulation .....	12
1.3.2.4	VEMP Frequenztoning .....	12
1.3.2.5	MRT.....	13
1.3.3	Ätiologie und Pathogenese .....	14
1.3.4	Therapiemöglichkeiten.....	15
1.3.4.1	Konservative Therapie.....	16
1.3.4.2	Operative Therapie.....	17
1.4	Anatomie und Physiologie des Innenohrs .....	19
1.4.1	Anatomie des Innenohrs .....	20
1.4.2	Physiologie des Innenohrs.....	22
1.5	Möglicher Zusammenhang von Atmosphärischen Einflüssen und Morbus Menière .....	24
<b>2</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>Studienaufbau .....</b>	<b>28</b>
3.1	Studienpopulation und Material .....	28
3.1.1	Einschlusskriterien.....	30
3.1.2	Ausschlusskriterien .....	30
3.2	Wetterdaten.....	30
3.3	Daten und Messungen .....	31

<b>4</b>	<b>Datenanalyse.....</b>	<b>33</b>
4.1	Loess (Lowess) .....	33
4.2	Autokorrelationsplots.....	34
4.3	Gemischte lineare Regression .....	34
4.4	Diagnosekriterien des Luftdrucks auf individueller Ebene .....	35
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>37</b>
5.1	Studienpopulation .....	37
5.2	Atmosphärischer Luftdruck und Morbus Menière Anfälle.....	38
5.3	Ergebnisse der generalisierten gemischten Modelle.....	45
<b>6</b>	<b>Limitationen der Studie .....</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>72</b>
<b>11</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>74</b>
11.1	Schwindelkalender .....	74
11.2	Sensitivitätsanalysen.....	76
<b>12</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>79</b>
<b>13</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>80</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte der Medizinmeteorologie

Umwelteinflüsse, Konstitution und Adaption bestimmen bei allen Lebewesen schon immer im weitesten Sinn den Ablauf des Lebens. Die Medizinmeteorologie beschäftigt sich mit der Wechselwirkung zwischen Wetter und Klima auf den lebenden Organismus. Die Atmosphäre und der menschliche Organismus sind sehr komplexe Einheiten, deren Zusammenspiel ebenso umfassend wie kompliziert ist. Es sind nicht nur einzelne Wetterphänomene, sondern auch ihre Wechsel und Interaktionen, welche Veränderungen im Organismus verursachen. Die Medizin-Meteorologie ist ein Grenzgebiet, bei deren Erforschung die besondere Schwierigkeit darin liegt, dass nicht einzelne Faktoren sondern komplexe Systeme, die zeitlich aufeinander und miteinander reagieren, verknüpft werden müssen. Diese Tatsache erschwert den Nachweis für deren Zusammenhang [1]. Im Prinzip lässt sich dieses Gebiet in ähnliche Weise auf alle lebenden Organismen übertragen.

Die ersten Beobachtungen, dass das Wetter sowohl positiv als auch negativ die Gesundheit beeinflussen kann, stammen aus der frühen Menschheitsgeschichte. Schon im 4. Jahrhundert vor Christus widmete sich Hippokrates in seinen Schriften dem Verhältnis von Wetter und der Wirkung auf den Menschen [2, 3]. In seinem Werk „Luft, Wasser, Orte“ wusste er schon von diesem Zusammenhang und warnte Ärzte vor möglichen Komplikationen bei Operationen an Tagen mit bestimmten klimatischen Verhältnissen [4]. Hippokrates charakterisierte Wassertypen, um diese für medizinmeteorologische Vorhersagen zu nutzen. Diese Vorstellungen waren damals eine Mischung aus Philosophie und Wissenschaft und waren teils spekulativ [1].

Jahrhundertlang beschäftigten sich mit diesem Thema Wissenschaftler und Denker wie Kopernikus (1473-1543), Descartes (1596-1650) und Goethe (1749-1832), der selbst über seine eigenen gesundheitlichen Probleme in Verbindung mit dem Wetter berichtete [1, 5]. Anfänglich beschränkten sich die Wetterbegriffe nur auf allgemeine Hinweise. Alexander von Humboldt (1769-1859), der heute als Gründer der modernen Klimatologie und Bioklimatologie

gilt, definierte in seinem Buch „Kosmos. Entwurf einer physischen Weltbeschreibung“ den Begriff Klima: „Der Ausdruck Klima bezeichnet in seinem allgemeinsten Sinne alle Veränderungen in der Atmosphäre, die unsere Organe merklich afficiren: die Temperatur, die Feuchtigkeit, die Veränderungen des barometrischen Druckes, den ruhigen Luftzustand oder die Wirkungen ungleichnamiger Winde, die Größe der elektrischen Spannung, die Reinheit der Atmosphäre oder die Vermengung mit mehr oder minder schädlichen gasförmigen Exhalationen, endlich den Grad habitueller Durchsichtigkeit und Heiterkeit des Himmels; welcher nicht bloß wichtig ist für die vermehrte Wärmestrahlung des Bodens, die organische Entwicklung der Gewächse und die Reifung der Früchte, sondern für die Gefühle und ganze Seelenstimmung des Menschen.“ [6].

In der Folgezeit mussten sich Meteorologie und Medizin bei der Forschung von den allgemeinen Begriffen entfernen. Im Lauf der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts bekam die Wissenschaft neue Denkanstöße durch internationalen Austausch von Veröffentlichungen und Erkenntnissen [1]. Tromp (1902-1983) war der Meinung, dass nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit von verschiedenen Wissenschaftlern weiterer Fortschritt auf diesem Gebiet erzielt werden könne. So gründete er 1956 zusammen mit Ungeheuer, der zu dieser Zeit Leiter der Medizin-Meteorologischen Forschungsstelle in Bad Tölz war, die „International Society of Biometeorology“ (ISB) [1, 5, 7, 8]. 1957 erschien die erste Ausgabe des „International Journal of Biometeorology“ [8].

Weitere bedeutende Forscher der Biometeorologie waren unter anderem Sauberer (1948), der Kinderarzt De Rudder (1952), Assmann (1963) [9] und Faust (1977) [4]. Da man keinen einzelnen meteorologischen Parameter als Krankheitsauslöser definieren konnte, wurden Wetterphasenschemata eingeführt [4]. Bekannt sind das „Tölzer Wetterphasenschema“ von Ungeheuer und seine Weiterentwicklung und Modifikation von Brezowsky (1913-1969) [10]. Erstmals wurde eine qualitative und quantitative medizin-meteorologische Analysenmethode verfasst. Von Jendritzky und Bucher stammt die „Objektive Wetterklassifikation-Freiburg“ [11].

Im „Tölzer Wetterphasenschema“ zeigt Ungeheuer eine Abhängigkeit des 24-Stunden-Rhythmus aller atmosphärischen Vorgänge mit Veränderungen in der

Umwelt des Organismus. Es werden 6 Wetterphasen unterschieden. Zu jeder Phase werden qualitative Aussagen über wetterbedingte Wirkung auf den Organismus getroffen. Somit gibt es für den Menschen günstige und ungünstige Wetterlagen [12]. Brezowski erweiterte dieses Schema um weitere Phasen und kombinierte es mit dem Temperatur-Feuchte-Milieu (TFM) [13]. Das TFM gibt an, um welchen Wert sich die Temperatur und die Feuchtigkeit der Luft im 24stündigen Rhythmus geändert haben. So ist mit dem modifiziertem Tölzer Arbeitsschema auch eine quantitative Analyse über horizontale und vertikale Vorgänge in der Atmosphäre möglich.

**Tabelle 1: Objektive Wetterklassifikation (Freiburg) [11]**

---

**Objektive Wetterklassifikation Freiburg:**

1. Hochdruckgebiet (Zentrum) ohne Inversion
  2. Hochdruckgebiet (Zentrum) mit Inversion
  3. Föhnartiges Abgleiten an Hochdruckflanke
  4. Warmluftadvektive Tiefvorderseite
  5. Warmsektor
  6. Tiefzentrum
  7. Kaltluftadvektive Tiefrückseite
  8. Schleifzone (anhaltende Schlechtwetterzone)
  9. Ostlage (1: zyklonal, 2: antizyklonal)
  10. Wetterberuhigung bzw. keine markanten Änderungen
  11. Kaltes Hoch
  12. Warmluftzufuhr am Hochrand
  13. Höhentiefdruckgebiet
- 

Tromps Buch „Medical Biometeorology“ von 1963 zeigt wie breit die Biometeorologie gefächert ist und galt damals als Meilenstein in der humanen, Tier- sowie Pflanzenbiometeorologie [1, 8].

1970 wurde der Begriff Biometeorologie letztlich als „Wissenschaft von direkten und indirekten Wirkungen (von ungleichmäßiger, variabler oder rhythmischer

Natur) von physikalischen, chemischen und physiochemischen Mikro- und Makro-Umfeld, von der Erdatmosphäre und von ähnlicher außerirdischer Umgebung auf physiochemische Systeme im allgemeinen und vor allem auf lebende Organismen (Pflanzen, Tiere und Menschen)“, definiert [1].

Bis heute hat sich dieser Wissenschaftszweig immer weiterentwickelt und wird in Zukunft sicherlich weiterhin an Bedeutung gewinnen. In den letzten Jahren nehmen Effekte wie zum Beispiel Luftverschmutzung, globale Erderwärmung, Treibhauseffekt und Ozonabbau der Stratosphäre immer weiter zu. So könnten die Folgen davon Wirkungen auf menschliche physiologische Prozesse weiter verstärken [4].

## 1.2 Einfluss des Wetters auf den menschlichen Organismus

Bei allen Lebewesen in der Atmosphäre lässt sich eine Wetterwirkung beobachten. Bei der Suche nach kausalen Vorgängen hat sich gezeigt, dass einzelne, spezifische Wetterfaktoren nicht dafür verantwortlich sein können. Bei beiden Systemen, dem Wetter und dem menschlichen Körper, stehen sich komplexe Ordnungen gegenüber. Allerdings kann nur das Wetter den Menschen beeinflussen und nicht umgekehrt. Dieser Einfluss muss in zeitlichem und räumlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der Veränderung stehen. Bei der Auswertung der gefundenen Verbindung muss berücksichtigt werden, dass keine oder selten eine kausale Begründung angegeben wird, sondern die Ergebnisse auf Stochastik beruhen [5].

Bisher konnten schon Korrelationen zwischen einer Vielzahl von physiologischen Parametern und einigen Krankheitsbildern wie zum Beispiel dem Glaukom, Hypertonie, Thromboserisiko, epileptische Anfälle, Hörsturz, Migräneanfälle und Herz- und Kreislaufbeschwerden nachgewiesen werden. Bisher sind aber die Wechselwirkungen nur in Teilen aufgeklärt worden. Im folgendem wird kurz darauf eingegangen.



Für das Offenwinkel-Glaukom konnte eine deutliche Meteorotropie festgestellt werden [14-16]. So konnte nachgewiesen werden, dass am dritten Tag nach Durchzug einer Warmwetterfront der Augeninnendruck am niedrigsten war [14]. Ebenso wurde ein gehäuftes Vorkommen der Krankheit in Wintermonaten wahrgenommen. Es scheint einen Zusammenhang von Sonnenscheinstunden und der Krankheit zu geben [17].

In einer Studie über Migräne haben 43% der Probanden Wetterwechsel als Ursache angegeben [18]. Auch jahreszeitliche Unterschiede erhöhen das Aufkommen der Migräneanfälle, sie treten bevorzugt im Frühjahr und bei hellem Sonnenschein auf [18]. In einer anderen Studie war der Beginn und die Intensität des Anfalls mit niedriger Temperatur und hoher Luftfeuchtigkeit assoziiert [19].

Dass kardiovaskuläre Erkrankungen vermehrt im Winter auftreten ist schon länger bekannt [20, 21]. So ist auch das Herzinfarktrisiko im Winter größer als in den anderen Jahreszeiten [22, 23]. Ebenso steigt das Todesfallrisiko von Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz bei kalten Temperaturen [24]. Parallel nimmt der Blutdruck unter diesen Bedingungen zu [22, 25]. Aber auch bei Hitzewellen ist die Todesrate von Herzkranken erhöht [25].

Dem Hörsturz, dessen Pathogenese noch ungeklärt ist, wird auch eine Wetterabhängigkeit nachgesagt [2, 26]. Es gibt einige Berichte, in denen der plötzliche idiopathische Hörsturz nachweislich durch das Wetter beeinflusst wird [2, 26], andere hingegen können dies nicht bestätigen [27, 28]. Ein hochsignifikanter Zusammenhang ergab sich in einer Studie beim Auftreten von Hörstürzen, Fazialisparesen und auch Menière-Anfällen mit negativ biotropen Wetterlagen, besonders beim Durchzug von Tiefdruckgebieten [26]. Allerdings war in dieser Arbeit nicht jeder Wetterumschlag mit Störungen des Hör- oder Gleichgewichtsorgans und des Nervus facialis gleichzusetzen. Vermehrtes Vorkommen war bei großen Luftdruckdifferenzen und nach Ende einer stabilen Schönwetterperiode zu beobachten.

In einer anderen Studie zu diesem Thema wiesen Mees et al. einen statistisch signifikanten Bezug zu atmosphärischen elektromagnetischen Wechselfeldern,

den sogenannten Atmospheric, und dem zeitlichen Auftreten von Hörstürzen nach [2]. In älteren Untersuchungen ergaben sich schon Korrelationen von Atmospheric und der Entwicklung von epileptischen Anfällen, Schlafstörungen, Herzinfarkten und Thromboserisiko [29-31].

Ursächlich dafür könnte eine Wirkung der elektromagnetischen Strahlen auf Biomembranen sein: für Gelatine, welche dem Aufbau von Biomembranen ähnelt, konnte dabei eine Veränderung der Diffusionszeiten der Ionen nachgewiesen werden [32]. Vorstellbar für den Hörsturz könnte ein durch Atmospheric veränderter Ionentransport im Innenohr sein, vor allem zwischen Peri- und Endolymphe. Zusätzlich könnten Cochleagefäße in der Vasomotorik und die Erythrozytenmembran beeinflusst werden, so dass Mikrozyrkulationsstörungen die Folge wären [2].

Es wird angenommen, dass das Vorkommen von Hautkrankheiten ebenfalls vom Klima abhängig sein könnte [33]. Bisherige Forschungen konnten jedoch diesen Effekt noch nicht sicher bestätigen [34].

## 1.3 Morbus Menière

### 1.3.1 Krankheitsbild

Bei dem Krankheitsbild des Morbus Menière handelt es sich um eine Innenohrerkrankung, die nach ihrem Erstbeschreiber, dem französischen Otologen Prosper Menière benannt wurde [35]. Die typischen drei Symptome, die sogenannte Menière-Trias, sind anfallsartiger Drehschwindel, Hörminderung und Tinnitus des betroffenen Ohres. Zusätzlich wird oft ein Druck im erkrankten Ohr empfunden.

Prosper Menière erregte größte Aufmerksamkeit, als er 1861 in Paris einen Artikel veröffentlichte, worin er die damalige Lehrmeinung, die die Ursache des Schwindels auf einen Schlaganfall oder Epilepsie zurückführte, in Frage stellte und behauptete, dass die Ursache des Leidens im Innenohr lokalisiert sei.

Seine Rückschlüsse basierten auf genauer Beobachtung von Patienten mit der nach ihm benannten Menière-Trias. Nach dem Tod einer seiner Patientinnen, entdeckte er bei der Autopsie eine rote plastische Masse im Innenohr, welche die Bogengänge ausfüllte [36, 37]. Er kam zu der Erkenntnis, dass Schwindel auf eine Beschädigung der Bogengänge zurückzuführen sei [37]. Zudem wies er nach, dass Schwindel zentralen Ursprungs in der Regel nicht mit Hörverlust assoziiert werden kann und dass Patienten mit Schwindel, der vom Innenohr ausgeht, während einer Schwindelattacke nicht das Bewusstsein verlieren [36, 38-40].

Pathologische Befunde und somit definitive Beweise für Menières Beobachtung fand man erst im Jahr 1938. Hallpike und Cairns in London ebenso wie Yamakawa in Osaka beschrieben bei diesen Patienten post mortem einen endolymphatischen Hydrops im Innenohr [36, 41, 42]. Dieser Hydrops, der im Felsenbeinpräparat als erweiterter Endolymphraum zu erkennen ist, gilt heute als eindeutiges pathophysiologisches Korrelat dieser vestibulokochleären Erkrankung. Er kann seit 2007 auch kernspintomographisch beim lebenden Menschen nachgewiesen werden [43].

Die Ausprägung und der Verlauf des M. Menière sind sowohl in Bezug auf die Intensität als auch auf die Häufigkeit sehr variabel.

Die Schwindelanfälle, die attackenartig und oft unvorhersehbar auftreten, können Minuten bis Stunden andauern. Diese wiederkehrenden und nicht provozierbaren Drehschwindelanfälle sind häufig von Übelkeit und Erbrechen begleitet [44]. Im Anschluss kommt es zur Rückbildung der Symptome, es folgt ein symptomfreies oder -armes Intervall. Die Zeit zwischen den einzelnen Anfällen kann stark variieren, sie können sich nach Stunden, Tagen, Monaten oder Jahren wiederholen. Nach Prodromalsymptomen wie aufbauender Druck oder Völlegefühl im betroffenen Ohr kann kurz darauf eine Schwindelattacke folgen [35]. Während des Anfalls zeigt sich fast immer ein Spontanystagmus [45, 46]. In der Akutphase weist er meist zur kranken Seite, was als Reiznystagmus bezeichnet wird. Im Verlauf kann er auch zur gesunden Seite wechseln, als sog. Ausfallnystagmus. Nach dem Anfall zeigt sich oft auch ein

Erholungsnystagmus, der im symptomarmen Intervall bei Provokation zur kranken Seite zeigt [47-49].

Die Innenohrschwerhörigkeit ist fluktuierend und fortschreitend. Zu Beginn der Erkrankung kann der Hörverlust auch wieder komplett regredient sein [39]. Tiefe Frequenzen sind anfangs häufiger betroffen als höhere, dabei nimmt bei längerem Krankheitsverlauf die Schwerhörigkeit zu und wird weniger variabel [46].

Gleichzeitig mit der Hörverschlechterung tritt ein meist tieffrequenter Tinnitus auf oder verstärkt sich. Insgesamt unterscheidet man 4 verschiedene Krankheitsstadien, welche jedoch keine zeitliche Regelmäßigkeit besitzen [50]. Patienten können alle 4 Stadien durchlaufen, aber auch in einem verharren.

<b>Stadium 1:</b>	Fluktuierendes Hörvermögen. In diesem Stadium kann sich das Hörvermögen nach einem Schwindelanfall vollständig normalisieren.
<b>Stadium 2:</b>	Schwindel und fluktuierendes Hörvermögen, das sich spontan bessert, aber nicht mehr normalisiert ohne Therapie
<b>Stadium 3:</b>	deutliche Hörminderung ohne Fluktuation, weitere Schwindelanfälle
<b>Stadium 4:</b>	ausgebrannter MM

Nicht selten beginnt die Krankheit monosymptomatisch, bevor sich alle Symptome der Menière Trias komplett ausbilden [38, 51]. Meist zeigen sich zuerst rein kochleäre Symptome, wie Hörverlust und Wattegefühl oder Druck des erkrankten Ohres. In diesem Frühstadium können Schwindel und Ohrgeräusche noch ausbleiben [38]. Bei 20% der Patienten vergehen mehr als fünf Jahre, bevor auditorische und vestibuläre Symptome zusammen auftreten [52]. Das Endstadium (Stadium 4) ist durch einen weitgehenden Verlust der Innenohrfunktionen charakterisiert [35], also der Hör- und Gleichgewichtsfunktionen. Nicht selten kommt es dabei zu einer funktionellen Ertaubung, welche mit einer Cochleaimplantation rehabilitiert werden kann.

In der Literatur werden zur Epidemiologie unterschiedliche Angaben gemacht. Die Gründe mögen mit der wechselnden Symptomatik, der uneinheitlichen Diagnostik und Abgrenzung von Differentialdiagnosen zusammenhängen. Nach aktuellem Stand der Studienlage zeigt sich eine Prävalenz von 0,19 % bis 0,513% [53-55]. Der Erkrankungsgipfel liegt etwa in der 4. Lebensdekade [35, 56, 57], das Auftreten im Kindesalter stellt eher eine Seltenheit dar [47, 58, 59]. Zudem sind Frauen etwas häufiger betroffen als Männer [38, 47, 54, 58, 60]. Die Inzidenz kann auch von Umweltfaktoren und genetischer Disposition beeinflusst werden. So haben bis zu 20 % der Familienmitglieder eines Betroffenen ähnliche Symptome [57, 61]. Zudem bestehen ethnische und geografische Unterschiede der Erkrankungshäufigkeit. So ist die weiße Bevölkerung Nordeuropas häufiger betroffen als die schwarze Bevölkerung Afrikas [62, 63].

In 11 – 30% ist bei Erstdiagnose des M. Menière die Erkrankung bilateral [45, 64, 65].

### 1.3.2 Diagnose

Zu Beginn der Erkrankung ist der M. Menière schwierig zu diagnostizieren, da meist noch nicht alle Symptome gleichzeitig auftreten [38]. Wichtige Hinweise lassen sich mit Hilfe von genauer Anamnese über Häufigkeit, Dauer und Art der Symptome und ihrer Begleiterscheinungen sowie durch körperliche Untersuchung ermitteln [38, 66]. Zur Diagnosesicherung dienen verschiedene Tests, auf die im Anschluss kurz eingegangen wird, welche bei Patienten mit unzureichender Anamnese und klinischen Symptomen angewendet werden [35, 38].

Die „American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO–HNS)“ hat 1972 erstmals Richtlinien zur Diagnosestellung veröffentlicht [67]. Diese wurden mittlerweile zweimal überarbeitet (1985 und 1995) und gelten heute als internationales Diagnosekriterium. Die aktuelle Version ist in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2: Richtlinien zur Diagnose von M. Menière nach AAO-HNS [67]**

---

**Sicherer Morbus Menière:**

Eindeutiger Morbus Menière mit histopathologischer Bestätigung

**Eindeutiger Morbus Menière:**

Zwei und mehr eindeutige spontane Schwindelattacken von mehr als 20 Minuten Dauer  
Audiometrisch dokumentierter Hörverlust  
Tinnitus oder Völlegefühl im betroffenen Ohr  
Andere Ursachen ausgeschlossen

**Wahrscheinlicher Morbus Menière:**

Ein eindeutiger Schwindelanfall  
Audiometrisch dokumentierter Hörverlust  
Tinnitus oder Völlegefühl im betroffenen Ohr  
Andere Ursachen ausgeschlossen

**Möglicher Morbus Menière:**

Episodischer Schwindel ohne dokumentierten Hörverlust oder  
Sensineuraler Hörverlust, fluktuierend oder permanent, mit  
Gleichgewichtsstörungen aber ohne eindeutige Schwindelattacken  
Andere Ursachen ausgeschlossen

---

Differenzialdiagnostisch muss u.a. eine Encephalitis disseminata, Lues, Vestibuläre Migräne, Neuropathia vestibularis, Perilymphfistel, Hörsturz mit Schwindel, Medikamentennebenwirkungen, gutartiger Lagerungsschwindel sowie ein Akustikusneurinom abgrenzt werden [68, 69].

Die allgemein akzeptierten AAO-HNS-Kriterien wurden in jüngerer Vergangenheit von der Bárány-Society in abgewandelter Form publiziert [70],

diese Modifikation ist jedoch in Expertenkreisen umstritten, weil sie unbegründet den endolymphatischen Hydrops als pathologisches Korrelat des M. Menière bei der Diagnosestellung ignoriert [71]. Alternative Vorschläge zur Menière-Klassifikation, welche den endolymphatischen Hydrops in der bildgebenden Diagnostik mitberücksichtigen [72] sind bereits in der Diskussion [73-75].

### 1.3.2.1 Elektrocochleographie

Die Elektrocochleographie (ECoG) weist indirekt den endolymphatischen Hydrops nach [76]. Mittels Nadelelektrode, die durch das Trommelfell im Mittelohr in Nähe des Promontorium platziert wird, können als Antwort auf akustische Reize elektrische Potentiale des Innenohres registriert werden. Dabei können ein Summationspotenzial der Kochlea und ein Summenaktionspotenzial des Hörnervs unterschieden werden. Das Verhältnis von Summationspotenzial zu Aktionspotenzial SP/AP ist beim endolymphatischen Hydrops größer als 0,3-0,5 (normal < 0,3-0,5) [48, 77].

### 1.3.2.2 Glyceroltest

Der Glyceroltest nach Klockhoff und Lindblom beruht auf der Beobachtung, dass es nach der Einnahme von Glycerol bei Patienten mit M. Menière zu einer vorübergehenden Hörverbesserung kommen kann [78]. Dieser dreiwertige Alkohol wird über die Magenschleimhaut rasch aufgenommen und führt wegen seiner Hyperosmolarität zu einer Flüssigkeitsverschiebung entlang des osmotischen Gradienten. So erhöht sich die Osmolarität des Blutes, was zur Folge hat, dass zum Flüssigkeitsausgleich auch aus dem Endolymphraum des Innenohrs Wasser austritt. Bei vorhandenem Endolymphhydrops wird dieser dadurch kleiner und bewirkt, dass sich die Hörschwelle etwa 2 bis 6 Stunden nach Glycerineinnahme im Tonschwellenaudiogramm vorübergehend bessert.

Der Klockhofftest gilt als positiv, wenn in mindestens 3 benachbarten Frequenzen ein Höranstieg von mehr als 10db zu registrieren ist [47, 66, 78-80]. Die Sensitivität des Klockhofftests liegt etwa bei 70% [47]. In der Praxis hat er sich wegen geringer diagnostischer Präzision und des kardiovaskulären Risikos nicht durchgesetzt.

#### 1.3.2.3 OAE-Modulation durch Tieftonstimulation

Eine weitere Methode zur Diagnose des Morbus Menière ist die Messung tieftonmodulierter otoakustische Emissionen (OAE). Gelangt ein Ton zum Innenohr, werden als Antwort Emissionen von den äußeren Haarzellen der Cochlea im Innenohr produziert und zurück zum äußeren Ohr geschickt. Diese Emissionen können mittels Sonde und Mikrofon gemessen werden. Die Voraussetzung der Entstehung der OAE ist eine ungestörte Innenohrfunktion. Bei dieser Untersuchung wird ein hochfrequenter Ton mit einem tieffrequentem Dauerton maskiert. Bei Menière Patienten weichen bei diesem Test im Vergleich zu gesunden Probanden die Messergebnisse ab, es zeigen sich stark verminderte oder sogar ausbleibende Emissionen [81-84]. Dieser objektive Test ist für Patienten weniger belastend und schneller durchzuführen als die ECoG [85].

#### 1.3.2.4 VEMP Frequenztoning

Zervikale vestibulär-evozierte myogene Potenziale (cVEMP) sind beim Morbus Menière oft pathologisch und zeigen eine Störung der Otolithenfunktion an [86, 87]. Die Befunde sind aber nicht spezifisch und auch bei Gesunden lassen sich bei über 60-Jährigen nicht immer cVEMP auslösen [88]. Diagnostisch wertvoll ist das veränderte Frequenztoning beim M. Menière [89]. Das vestibulär evozierte myogene Potential des Auges (oVEMP) repräsentiert die Aktivität der Augenmuskulatur als Reaktion auf eine vestibuläre Stimulation. In der Studie



von Jerin et al [89] wurden die Amplituden der oVEMP nach Stimulation mit 500 und 1000 Hz bei gesunden und MM-Patienten mit gesicherter Diagnose (Endolymphhydrops im MRT) verglichen. Das Amplitudenverhältnis (500Hz/1000HZ) war bei MM erkrankten Ohren signifikant kleiner als bei gesunden Ohren bei MM-Patienten und bei gesunden Patienten ohne Erkrankung. Diese Erkenntnis war sowohl unabhängig vom Grad der Ausprägung des endolymphatischen Hydrops als auch vom Erkrankungsstadium des Patienten. Somit kann die Berechnung des Amplitudenverhältnisses (also das Frequenz-tuning) von oVEMP zur Diagnosehilfestellung dienen.

Keine Unterschiede konnten dagegen festgestellt werden bei Messung der oVEMPs bei MM-Patienten und gesunden Probanden nach Erhöhung des intrakraniellen Drucks durch Änderung der Kopfstellung [90]. Versuche mit gesunden Probanden am Kipptisch mit unterschiedlicher Kopfstellung zeigten eine lineare Korrelation zwischen oVEMP-Amplituden und dem Neigungswinkel [91].

Auch einseitige Erkrankungen lassen sich mit der Mehrfrequenz-VEMP-Analyse mit einem guten Grad an klinischer Genauigkeit erkennen [92].

#### 1.3.2.5 MRT

Nach den Richtlinien der AAO-HNS ist die Diagnose eines „sicheren MM“ nur mit dem histopathologischen Nachweis des endolymphatischen Hydrops eindeutig [67]. Mittlerweile ist es gelungen, den Hydrops nicht nur post mortem nachzuweisen. Mittels Kontrastmittelapplikation kann im lokal verstärktem Innenohr MRT (locally enhanced inner ear MRI – LEIM), der erweiterte Endolymphraum heute in-vivo dargestellt werden [43, 93-97]. Neueren Studien zufolge konnte der Hydrops mit ähnlicher Methodik nach intravenöser Kontrastmittelgabe nachgewiesen werden [98]. Durch diese Untersuchungen konnten Zusammenhänge audiovestibulärer Funktionen und der

Krankheitsdauer mit dem Ausmaß des Endolymphhydrops gefunden werden [99-103].

### 1.3.3 Ätiologie und Pathogenese

Bis heute ist die Ätiologie und Pathogenese des M. Menière Gegenstand von Kontroversen. Ein Grund hierfür ist sicherlich die nicht einheitliche Symptomatik des M. Menière. Der endolymphatische Hydrops gilt als obligates Zeichen der Erkrankung, dieser konnte aber bis 2007 erst nach dem Tod histopathologisch bestätigt werden [104]. Dieser Hydrops wird hauptsächlich in der Cochlea und im Sakkulus nachgewiesen, seltener in den Bogengängen [46, 100].

In der Literatur werden zahlreiche Ursachen zu seiner Entstehung diskutiert [105]. Als Ursachen werden zum Beispiel vorausgegangene Virusinfektionen, Entzündungen, Gefäßanomalien, Fibrose, veränderte Endolymphhomöostase oder Autoimmunreaktionen genannt [41, 105].

Durch den Hydrops kommt es anfangs im Tonschwellenaudiogramm zum Hörverlust von tiefen Frequenzen, später im weiteren Verlauf sind mittlere und höhere Töne betroffen [46, 106].

Nach der Theorie von Dohlmann kommt es durch eine Resorptionsstörung im Saccus endolymphaticus zur Volumenzunahme der Endolymphe und somit durch den Druckanstieg schließlich zur Ruptur der Reissner'schen Membran [49]. Hierauf vermischt sich die kaliumreiche Endolymphe mit der natriumreichen Perilymphe, was zum Schwindelanfall und Hörverlust mit Tinnitus führt. Das Ende der Schwindelattacke wird durch eine Verklebung und Reparatur der Reissner'schen Membran begründet.

Neben der genannten Ruptur werden auch Permeabilitätsstörungen der Membran [35], Veränderungen der mikrovaskulären Blutzirkulation [107] als auch Verdrängung der Perilymphe [108] als mögliche Mechanismen beschrieben.

Weitere histologische Untersuchungen zeigen bei manchen Patienten fibrotische Veränderungen des Saccus endolymphaticus [109], Verklebungen und Verwachsungen [35, 68]. Diese Befunde geben allerdings keine genaue Erklärung zur Entstehung der Erkrankung.

#### 1.3.4 Therapiemöglichkeiten

M. Menière ist bis heute nicht heilbar. Der verschiedenartige Verlauf und die uneinheitliche Symptomatik jedes Patienten erfordern individuelle je nach Krankheitsverlauf und Ausprägung spezifische Behandlungsmaßnahmen [35]. So wird derzeit ein Stufentherapieschema empfohlen. Die Menge an Therapiemöglichkeiten zeigt, dass es keine Standardtherapie für diese Patienten gibt [38].

Man unterscheidet die konservativ-medikamentöse und die chirurgische Therapie. Oft werden aber auch Kombinationen von medikamentöser Therapie mit Ernährungs- und psychologischen Beratungen sowie Lebensstilveränderungen beschrieben [38, 69, 110]. Den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben in den meisten Fällen die unvorhersehbaren rezidivierenden Schwindelattacken. Ziel ist es daher, primär die Anzahl und Schwere der Schwindelanfälle zu minimieren oder ganz zu verhindern und in zweiter Linie, chronische Symptome wie Tinnitus und Hörminderung zu vermeiden oder rückgängig zu machen [46, 110]. Da die Unsicherheit und Angst, welche aus der Unvorhersehbarkeit des Auftretens der Schwindelattacken resultieren, ein signifikantes Problem in der Menière-Therapie darstellen, wäre eine Möglichkeit der „Vorhersage“ von Schwindelattacken wünschenswert, ist aber bis dato nicht verfügbar.

### 1.3.4.1 Konservative Therapie

Allgemein wird dem Patienten empfohlen, bestimmte Lebens- und Essgewohnheiten zu verändern. Die – vor allem im angloamerikanischen Raum propagierte - Vermeidung von Koffein, Schokolade, Alkohol, Tabak und salzreichen Lebensmitteln soll sich positiv auf die Prävention von Anfällen auswirken [38, 110]. Zusätzlich sollte Übermüdung und Stresssituationen gemieden werden [66, 110].

Medikamente können im akuten Anfall sowie als Langzeittherapie zur Prophylaxe von Anfällen eingenommen werden.

Im akuten Anfall besteht die Therapie in Bettruhe sowie in der Gabe von Antiemetika und milder Sedativa [111]. Bei anhaltendem Schwindel und zur Rezidivprophylaxe wird Betahistin eingesetzt [35, 111]. Dieses wirkt möglicherweise durchblutungsfördernd im Innenohr [112]. Durchblutungsfördernde Medikamente unterstützen die Wirkung der salzarmen Diät, so soll durch eine erhöhte Durchblutung der Flüssigkeitszustrom in den Endolymphraum vermindert und eine verbesserte Symptomatik erreicht werden [68, 111].

Die Therapie mit Betahistin zeigte in einer großen placebo-kontrollierten randomisierten Multi-Center-Studie bei 221 Patienten mit M. Menière keinen positiven Effekt [113]. Eine weitere Studie mit einer Standarddosis von 48 mg täglich konnte keinen Effekt auf den endolymphatischen Hydrops zeigen, der mit der hochauflösenden MRT - Bildgebung kontrolliert wurde [114].

Als neuere Behandlungsmethode wurde eine Niederdruckpumpenbehandlung entwickelt, die vor allem bei einer fehlenden Besserung durch medikamentöse Therapie indiziert ist. Im Jahr 2000 wurde in den USA dafür die vorgesehene Meniett™-Pumpe von der Food and Drug Administration (FDA) zur Therapie in der klinischen Praxis anerkannt. Die Behandlung schließt die Einlage eines Paukenröhrchens in das Trommelfell ein, über das niederfrequente Druckimpulse in das Mittelohr appliziert werden [35, 115]. Diese Impulse

werden ins Innenohr weitergeleitet und sollen dort eine Reduktion des Endolymphvolumens bewirken [116, 117]. Selbst mit alleiniger Paukenröhrcheneinlage ohne anschließend extern applizierte Druckpulse wird in manchen Studien von Symptomverbesserung berichtet [116]. Eine weitere Studie zeigt eine signifikante Reduzierung der Schwindelstärke, jedoch keinen Effekt auf Ohrgeräusche und Hörvermögen [118].

#### 1.3.4.2 Operative Therapie

Kommt es nicht zur erwünschten Besserung mit konservativen Methoden, können in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung chirurgische Maßnahmen durchgeführt werden [35, 44].

Hier unterscheidet man funktionserhaltende von funktionszerstörenden Eingriffen [35, 44].

Zu den funktionserhaltenden Maßnahmen zählen Shuntoperationen wie die Sakkotomie und die Sakkusdekompression, zu den funktionszerstörenden zählen die Labyrinthektomie, die Neurektomie des Nervus vestibularis und die transtympanale Gentamicin-Behandlung [35, 38, 69, 119].

Bei der Sakkotomie wird retroaurikulär durch Mastoidektomie und Antrotomie der Saccus endolymphaticus freigelegt. Durch Entnahme von Knochen wird für seine Ausdehnung bei Druckerhöhung Platz gewonnen. Somit wird einer durch einen gestörten Endolymphabfluss in Richtung Saccus endolymphaticus und Liquorraum verursachten Drucksteigerung im Innenohr entgegengewirkt. 1927 wurde diese Technik von Portmann erstmals beschrieben [120, 121] und bis heute weiterentwickelt. Nach Auffinden des Saccus wird dieser geschlitzt und mit einer Drainage offengehalten. Der endolymphatische Hydrops soll dadurch beseitigt und der Endolymphraum entlastet werden.

Von einer Sakkusdekompression spricht man bei Freilegung des Saccus endolymphaticus ohne Inzision [35]. Man erreicht dadurch auch eine Entlastung des Endolymphraumes und somit eine Symptomreduzierung [120, 121].

Eine placebo-kontrollierte Studie zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen der reinen Mastoidektomie und der Sakkotomie [122], sie wurde jedoch reevaluiert und widerlegt: ihre Daten sprechen eher für einen Therapieeffekt [123]. Eine andere Studie zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der Dekompression und der kompletten Exzision des endolymphatischen Saccus [124]. Andererseits konnte eine andere Vergleichsstudie eine große Überlegenheit der Ductus-endolymphaticus-Obliteration im Vergleich zur Sakkusdekompression zeigen [125]. Nach vollzogener Sakkotomie kann bei erneuter Schwindelsymptomatik zuerst nochmal eine Sakkusrevision durchgeführt werden bevor andere funktionszerstörende Eingriffe zur Anwendung kommen [126].

Als semichirurgisch-medikamentöse Therapie zählt die transtympanale Gentamicin-Applikation. Ziel ist die Ausschaltung des Gleichgewichtsorgans des erkrankten Ohres. Über ein zuvor gelegtes Paukenröhrchen oder durch eine transtympanale Injektion wird Gentamicin in die Paukenhöhle appliziert, welches nach Diffusion über das runde Fenster ins Labyrinth gelangt [35]. Gentamicin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das auf die vestibuläre, also auf das Gleichgewichtsorgan, empfindlicher wirkt als auf die kochleäre Komponente des Labyrinths [35, 127]. Die Schwierigkeit liegt in der Wahl der richtigen Dosis, damit nur die erwünschte Vestibulotoxizität und möglichst kein Hörverlust erzielt wird [128]. Erstes Zeichen der Wirksamkeit ist das Auftreten von Schwindel, der einsetzt, sobald das behandelte Gleichgewichtsorgan des betroffenen Ohres durch diese Therapie ausfällt [127], man spricht vom sogenannten „Heilschwindel“. Ein einseitiger Gleichgewichtsausfall kann durch Training kompensiert werden. Unbedenklich ist diese Therapie bei bereits ertaubtem Gehör, da keine kochleäre Schädigung mehr zu befürchten ist [35]. In der Literatur gibt es jedoch verschiedene Angaben zur Erfolgsrate und dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen wie Hörverlust bis komplette Ertaubung [68, 129-134]. Eine Besserung der Schwindelanfälle wird in 92,7%

[131], 93% [129] und 95% [130, 132, 133] der Fälle erreicht, während eine Hörverschlechterung mit 7% [129] und 25% [68] angegeben wird.

Eine weitere destruktive Maßnahme ist die Labyrinthektomie [135]. Erstmals wurde dieser operative Eingriff zur Behandlung eines Morbus Menière 1904 von Richard Lake im Royal Ear Hospital in London beschrieben [36]. Über das Mastoid werden alle labyrinthären Strukturen zerstört, die Cochlea jedoch erhalten, auch die Möglichkeit der Cochleaimplantation zu bewahren. Die Indikation für dieses Vorgehen ist das Versagen aller vorherigen Behandlungen [69].

Die Ultima Ratio ist die Neurektomie des Nervus vestibularis. Man unterscheidet zwei Zugangswege. Bei vorhandenem Hörvermögen wird transtemporal die Verbindung von Gleichgewichtsorgan und seinen zentralen Kerngebieten unterbrochen. Bei ausgefallener Hörfunktion kann auf translabyrinthärem Weg das Ganglion Scarpae entnommen werden [35]. Hinsichtlich der Beschwerdelinderung ist die Neurektomie eine sehr wirksame Therapiemöglichkeit. Die Gentamicin-Therapie und die transtemporale Neurektomie haben vergleichbare Ergebnisse [136], wobei bei der Gentamicin-Therapie signifikant höhere Hörverluste auftreten [137], die Neurektomie jedoch ein insgesamt höheres Operationsrisiko birgt.

Bei Betrachtung der Therapiemöglichkeiten nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin, besteht derzeit einzig für die ablative Therapie mit Gentamicin eine gesicherte Evidenzbasis der wirksamen Reduktion der Schwindelattacken in mehreren placebo-kontrollierten Studien [113, 138-141].

## 1.4 Anatomie und Physiologie des Innenohrs

Das menschliche Ohr (lateinisch auris) liegt beidseits des Schädels auf Höhe des Kiefergelenks und wird unterteilt in 3 Teile:

- äußeres Ohr (auris externa)

- Mittelohr (auris media)
- Innenohr (auris interna)

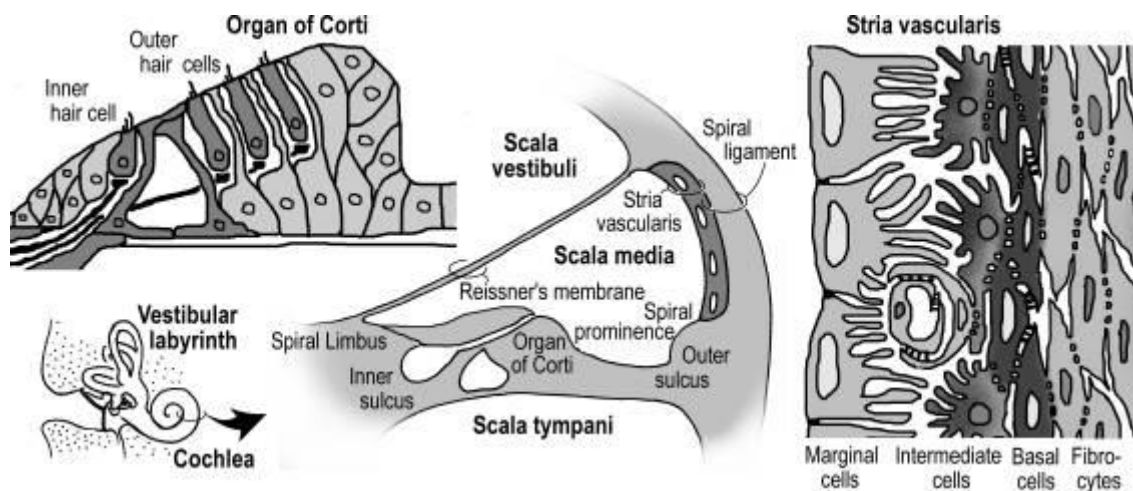
Im nachfolgenden Kapitel soll auf die Anatomie des Innenohrs eingegangen werden.

### 1.4.1 Anatomie des Innenohrs

Das Innenohr (Labyrinth) ist ein Hohlraumsystem, welches durch seine Lage im Felsenbein (Pars petrosa) gut geschützt ist [142].

Das Innenohr beherbergt das Hör- und Gleichgewichtsorgan. Zum Hörorgan (Corti-Organ) gehört die Hörschnecke (Cochlea). Innerhalb der Cochlea verläuft der mit Endolymphe gefüllte Ductus cochlearis, die Scala media. Umgeben wird diese von zwei mit Perilymphe gefüllten Kompartimenten, der Scala tympani und der Scala vestibuli, die sich im Helicotrema verbinden [142]. Die obere Wand des Ductus cochlearis ist die Reissner-Membran, welche diesen von der Scala vestibuli trennt. Die äußere Wand ist das Ligamentum spirale, auf dem die Stria vascularis liegt. Die Basilarmembran grenzt den Ductus cochlearis von der Scala tympani [143].

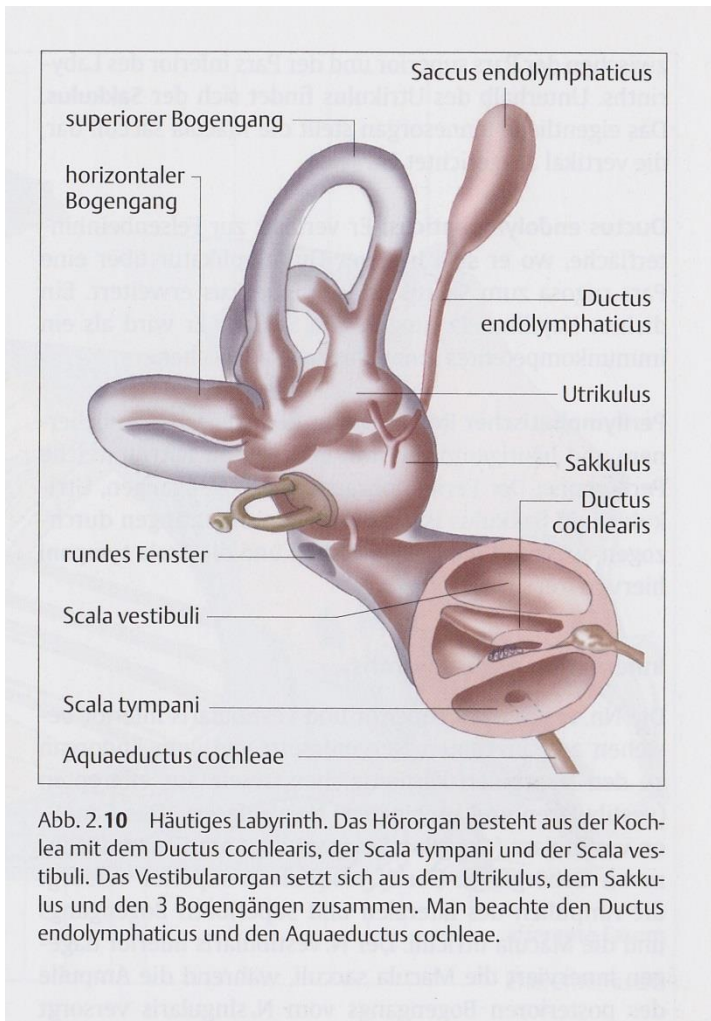




**Abbildung 1: Anatomie des Corti-Organ, der Cochlea und der Stria vascularis [144]**

Die drei in den Hauptachsen des Raumes angeordneten Bogengänge (Canalis semicircularis anterior, lateralis und posterior) und der Vorhof (Vestibulum) mit seinen beiden Ausbuchtungen (Sacculus und Utriculus) bilden das Gleichgewichtsorgan [142].

Das Labyrinth wird unterteilt in knöchernes Labyrinth und häutiges Labyrinth. Das knöcherne Labyrinth ist von einer Flüssigkeit, der Perilymphe, ausgefüllt. Das häutige Labyrinth liegt dem knöchernen nicht direkt an, sondern ist vom ihm durch die Perilymphe getrennt. Das häutige Labyrinth befindet sich innerhalb des knöchernen, welches komplett mit Endolymphe gefüllt ist [106, 142, 145]. Das häutige Labyrinth stellt ein in sich verbundenes System dar. Es setzt sich aus dem Ductus cochlearis in der Schnecke, dem Sacculus, dem Utriculus, den Ductus semicirculares (den drei häutigen Bogengängen) und dem Ductus endolymphaticus zusammen. Der Sacculus steht über den Ductus reuniens mit dem Ductus cochlearis in der Verbindung. Sacculus und Utriculus sind über Ductus utriculusaccularis miteinander verbunden, davon geht der Ductus endolymphaticus ab, der unter der harten Hirnhaut (Dura mater) der Felsenbeinhinterfläche als Blase in den Saccus endolymphaticus endet [142, 143, 145, 146].



**Abbildung 2: Häutiges Labyrinth [146]**

### 1.4.2 Physiologie des Innenohrs

Der Perilymphraum stellt im Gegensatz zum Endolymphraum keinen geschlossenen Flüssigkeitsraum dar. Sein Volumen beträgt etwa 12 bis 16  $\mu\text{l}$  und ist somit um ein Vielfaches höher als das des häutigen Labyrinthes [142]. Das Volumen der Endolymphe innerhalb der Bogengänge misst etwa 3 bis 5  $\mu\text{l}$ .

Durch den Ductus perilymphaticus (aquaeductus cochleae) steht der Perilymphraum mit dem Subarachnoidalraum in Verbindung [143]. Die Perilymphe besteht jedoch nur zum Teil aus dem Liquor cerebrospinalis, durch

Resorption gelangen aus dem Blut weitere Bestandteile in die Perilymphe. Sie ist kaliumarm (5mM) und natriumreich (145mM), in ihrer Zusammensetzung ähnelt sie dem Blutplasma oder der extrazellulären Flüssigkeit. Die Endolymphe hingegen hat wenig Proteine, viele saure Mukopolysaccharide und ist kaliumreich (160mM) und natriumarm (1mM) [142, 144, 147]. Die Zusammensetzung der Endolymphe im Saccus endolymphaticus weicht vom restlichen Endolymphraum ab, hier ist die Endolymphe natriumreich und kaliumarm [47].

Endolymphe entsteht hauptsächlich im Bereich der Stria vascularis, von dort fließt sie in Richtung Ductus endolymphaticus, wo sie dann im Saccus endolymphaticus resorbiert wird [38]. Der Saccus endolymphaticus hat die wesentliche Aufgabe der Stabilisierung und Regulation des Endolymphvolumen. Das Volumen kann durch Sekretion oder durch Resorption entweder zu- oder abnehmen [116]. Durch Störung der Resorption kann zum Beispiel ein endolymphatischer Hydrops entstehen.

Über eine Kalium-Natrium-Austauschpumpe erfolgt bilateral ein Elektrolytaustausch von Endolymphe und Perilymphe, vorwiegend entlang der Stria vascularis der Cochlea, im Bereich des Sacculus und des Utriculus. So kann das Natrium-Kalium-Gefälle aufrechterhalten werden.

Im Endolymphraum herrscht ein positives Potenzial im Vergleich zum Perilymphraum. Die Potenzialdifferenz beträgt Vestibulum nur etwa +10 mV, liegt aber in der Scala media, dem auditorischen Endolymphraum, bei +80 bis +100 mV. Es wird hier als endokochleares Potenzial bezeichnet [148]. Der transepithelialer Kaliumtransport wird dafür verantwortlich gemacht.

## 1.5 Möglicher Zusammenhang von Atmosphärischen Einflüssen und Morbus Menière

Die genaue Pathophysiologie des Morbus Menière ist bis heute noch ungeklärt. Man vermutet jedoch auch bei dieser Erkrankung einen meteorologischen Zusammenhang. In der Literatur findet man dazu einige Berichte [26, 149, 150]. So werden bestimmte Wetterlagen als krankheitsauslösende Faktoren beschrieben.

Besonders bei negativ biotropen Wetterlagen, zu denen der Warmsektor eines Tiefs und die Kalt- und Rückfront eines Tiefs gehören, fand man einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Schwindelanfällen, wobei deutlich gehäuftes Auftreten auf der Warmwetterseite zu beobachten ist [26].

Nachdem der endolymphatische Hydrops die Diagnose eines M. Menière eindeutig bestätigt ist, hat sich Hanicke mit dessen genauer Entstehung beschäftigt [149]. Alle bisherigen Vermutungen haben keine richtige Begründung liefern können, deshalb suchte Hanicke eine auslösende Wirkung aus meteorologischen und kosmischen Erscheinungen. Ihm waren vorher schon statistisch gesichert zeitliche und klimatische Zusammenhänge mit Blutgerinnung, Veränderung der Blutbestandteile und die Thymoltrübungsreaktion bekannt. Als Ursache eines Hydrops sah er wetterbedingte Permeabilitätsstörungen im Endolymphkanal und eine Hypofunktion der Reabsorptionsvorgängen der Endolymph an. Er fand eine verminderte Natrium Konzentration und eine erhöhte Albumin-Globulinfraction in der Perilymphe. Der meteorotrope Reiz beeinflusse, wie schon vorher Assmann und De Rudder annahmen, das vegetative Nervensystem, welches mit vegeto-neuralen Tonusverschiebungen reagiere. So würde vermehrt Acetylcholin ausgeschüttet werden, das bei biologischen Membranen mit einer Veränderung, hier mit einer Erhöhung, der Durchlässigkeit für Ionen antworte. Darauf reagiere der Sympathikus mit einer Gegenregulation, die zur Vasokonstriktion führe [149]. Der Autor kam zu dem Ergebnis, dass ein alleiniger Wetterreiz nicht als Krankheitsauslöser zu bewerten sei, sondern

Patienten vielmehr zusätzlich eine bestimmte Disposition im Innenohr haben müssen. Interessant ist der ähnliche anatomische und physiologische Aufbau von Auge und Ohr. Bei beiden Organen können Erkrankungen auftreten, die einer Permeabilitätsstörung zugrunde liegen und eine Wetterabhängigkeit haben (siehe Kapitel 1.2).

Bereits Densert unternahm 1975 Versuche mit Morbus Menière Patienten in einer Druckkammer [151]. Bei Abnahme des Umgebungsdrucks in der Kammer kam es bei den Patienten zu einer Verbesserung des Hörvermögens, bei einer Druckerhöhung in der Kammer kam es zur Verschlechterung. Gesunde Ohren blieben unverändert. Ausschlaggebend dafür sah man die gestörte Endolymphabsorption im saccus endolymphaticus durch eine Schwellung der umliegenden venösen Gefäße. Dieser venöse Fluss führe zu einer Kompression des Ductus endolymphaticus und dadurch zu einem erschwerten Abtransport der Endolymph. Genau unter diesen gleichen Bedingungen beobachtete 1976 Ingelstedt in der Niederdruckkammer eine Abnahme des Spontannystagmus bei Patienten mit cochleovestibulären Erkrankungen [152]. Weitere Versuche in der Niederdruckkammer zeigten ebenfalls eine Wirkung auf das Gleichgewichtsorgan vermutlich durch Übertragung des Drucks vom Mittelohr direkt auf das Labyrinth. Die Druckrezeptoren auf der Membran des ovalen Fensters könnten dafür verantwortlich sein [153].

Wie bei der Verwendung des Meniett-Gerätes muss der Druck vom Mittelohr zum Innenohr übertragen werden. Diese beiden Bereiche stehen sowohl anatomisch als auch funktionell in direkter Beziehung, wobei jeder Raum einen gewissen Druck für seine normale Funktionsfähigkeit besitzen muss. Für den Druckaufbau im Mittelohr ist neben der Eustachischen Röhre der Gasaustausch über die Mukosa der Paukenhöhle verantwortlich [154]. Eine Veränderung im Mittelohr hat eine Druckveränderung im Innenohr zur Folge, wobei der Druck über das ovale und runde Fenster übertragen wird [155]. Carlborg und Wit zeigten, dass vor allem der Aquaeductus cochleae über das runde Fenster eine herausragende Stellung dabei haben müsse [156, 157]. Je nach Mittelohrdruck kann sich das runde Fenster in das Innenohr hinein- oder hinauswölben. Das

runde Fenster ist über eine bindegewebige Struktur mit dem Eingang des Aquaeductus cochleae verbunden. Bei negativem Mittelohrdruck wird das runde Fenster Richtung Mittelohr gezogen, bei hohem Mittelohrdruck in das Innenohr hinein. Der Perilymphraum mündet über den Aquaeductus cochleae in den Subarachnoidalraum [143]. Somit kommt es bei hohem Mittelohrdruck zu einer Perilymph-Flüssigkeitsverschiebung in den Subarachnoidalraum und bei negativem Druck vom Subarachnoidalraum in den Perilymphraum. Der Ausgleich ist widerstandsabhängig und kann vom Subarachnoidalraum in den Perilymphraum leichter stattfinden als umgekehrt. Bei verändertem Widerstand, wie ein Verschluss des Aquaeductus cochleae, muss der Druckausgleich über einen anderen Mechanismus erfolgen [158]. Kann die Perilymphe nicht mehr abfließen, überträgt sich der Druck auf den Endolymphraum, der innerhalb des Perilymphraumes liegt. Unter normalen, gesunden Verhältnissen hat der Perilymphraum den gleichen Druck wie der Endolymphraum [159]. Über gap junctions in der Reissner'schen Membran wird die Druckregulation gesteuert [147].

Beim MM ist jedoch der hydrostatische und osmotische Druck in Endo- und Perilymphraum pathologisch verändert. Da ihre Volumenverhältnisse ungleich sind, wirkt sich eine Druckveränderung auf den Endolymphraum stark aus. Nach der Theorie von Dohlmann kommt es im Saccus endolymphaticus zur Volumenzunahme der Endolympe, dem endolymphatischen Hydrops, und somit durch den Druckanstieg schließlich zur Ruptur der Reissner'schen Membran [49]. Durch die Vermischung der verschiedenen geladenen Flüssigkeiten kommt es zu dann zum Schwindelanfall. Allerdings widersprechen schwindelfreie Zeiträume dieser Theorie [160-162]. Demnach sei der Hydrops durch eine gestörte Produktion oder Resorption der Endolympe im Saccus und Ductus endolymphaticus zurückzuführen, wobei auch eine Hyperproduktion nicht ausgeschlossen werden kann.

Salt entdeckte bei seinen Forschungen eine Struktur, die ebenfalls den Endolymphfluss reguliert [163]. Er entdeckte eine Art Klappe am Eingang zum Ductus endolymphaticus, welche Flüssigkeit ja nach Volumenüberschuss

einströmen lässt. Bei großem Volumen kann Endolymphe über die geöffnete Klappe in den Ductus endolymphaticus und schließlich in den Saccus ausströmen, bei geringem Volumen wird die Klappe verschlossen und die Endolymphe vor dem Ductus angestaut. Eine weitere Klappe entdeckte Bast im Jahr 1928, welche ebenfalls das Flüssigkeitsverhältnis der Endolymphe reguliert [164-166]. Diese sogenannte Bast'sche Klappe zwischen Utriculus und Ductus endolymphaticus veranlasst bei Überdruck einen Abfluss der Endolymphe, um das empfindliche Gleichgewichtsorgan vor Überdruck zu schützen. Ist eine Dysfunktion dieser Klappe vorhanden, kommt es vermutlich zu einem endolymphatischen Hydrops, wie es bei MM der Fall ist [167].

Eine weitere wahrscheinlichere Theorie für einen Schwindelanfall definierte Yeh. Er entdeckte nicht selektive, dehnungsabhängige Kationen-Kanäle, die „stretch activated“ Kanäle (SA) in der Reissner'schen Membran. Bei Anstieg des Druck in der Endolymphe, dehnt sich die Membran und somit öffnen sich diese SA Kanäle und führen zu einem Kationenstrom aus Endolymphe in Richtung Perilymphe [168, 169]. Eine Ruptur der Membran ist bei dieser Theorie für die Vermischung der Flüssigkeiten nicht notwendig.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei MM ein erhöhter Innenohrdruck vorherrscht, der sich in einem endolymphatischen Hydrops zeigt. In mehreren Studien konnte eine Druckübertragung vom äußeren Ohr bis zum Innenohr nachgewiesen werden.

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Diese Studie soll untersuchen, ob wetterbedingte Luftdruckveränderungen ebenfalls einen Effekt auf die Auslösung und Symptomstärke von Schwindelanfällen eines Morbus Menière Patienten haben.

Äußere Druckveränderungen von Mittelohr aufs Innenohr können in der Behandlung von MM eingesetzt werden. Bisher konnten einige Studien einen

positiven Effekt auf die Schwindelsymptomatik bei Übertragung niederfrequenter Druckimpulse vom Mittelohr auf das Innenohr mittels Meniett Pumpe nachweisen [117, 118, 170, 171]. Ihre Wirkung beruht auf die Reduzierung des endolymphatischen Druckaufbaus durch die Weiterleitung von Druckimpulsen. Im Jahr 2006 konnte Thomsen in seiner Studie, ebenfalls 2012 Gürkov, durch die Meniett Niederdruckpumpe vor allem eine Abnahme der Schwindelstärke, jedoch weniger eine Abnahme der Schwindelfrequenz nachweisen.

Vor diesem Hintergrund untersuchen wir den möglichen Einfluss des Luftdrucks der Atmosphäre auf die Schwindelanfälle bei MM.

### 3 Studienaufbau

#### 3.1 Studienpopulation und Material

Die Studienteilnehmer wurden aus der HNO-Poliklinik Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (Deutschland) im Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, rekrutiert. Bei dieser Studie wurden Patienten mit der Diagnose eines definitiven MM nach den AAO-HNS-Richtlinien, welche die Einschlusskriterien erfüllen, in die Studie aufgenommen. Die Diagnose wurde nach vollständiger neuro-otologischer Untersuchung mit audiologischer und vestibulärer Funktionstests, kraniale MRTs zum Ausschluss neoplastischer und zentraler Pathologie und ggf. weiterer bildgebenden Verfahren sowie durch Konsultation anderer medizinischer Fachgebiete gesichert.

Die Daten wurden aus Symptom- /Schwindelkalendern (siehe Anhang 11.1) gewonnen, welche alle Menière-Patienten dieser Klinik routinemäßig führen.

Nach eingehender Aufklärung und Information der Patienten über den Studienverlauf wurden diese durch ihre schriftliche Zustimmung in diese Studie aufgenommen. Die Studie wurde vom Datenschutzbeauftragten der Universität überprüft und eine Verzichtserklärung für ein formelles ethisches Prüfverfahren



wurde gewährt (Ref.Nr. 847, Ethik Komitee der Universität München). Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die Schwindelkalender wurden in den Jahre 2004 bis 2009 geführt. In diesem Studienzeitraum haben 128 Patienten mit MM mindestens zweimal das Klinikum Großhadern aufgesucht, davon haben 101 Patienten ihren Schwindelkalender an mindestens 30 Tage fortlaufend geführt. Um vergleichbare Wetterbedingungen der Teilnehmer zu gewährleisten, wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die im Umkreis von 50 km, nach Süden im Umkreis von 25 km, um München wohnen und arbeiten. Von den 57 übrigen Studienteilnehmern wurde ein Patient wegen seines chronischen Schwindels ausgeschlossen, der im Schwindelkalender für sein Schwindelempfinden an allen Tagen mindestens 2 oder mehr angab. Somit ergibt sich eine endgültige Studienpopulation von 56 Patienten, das Durchschnittsalter beträgt 54 Jahre. 59 % der Teilnehmer sind Frauen.

Im Schwindelkalender dokumentierte jeder Patient täglich zuhause die Schwere des Schwindels und seine daraus resultierende Beeinträchtigung / Aktivität. Der Schwindel und die Aktivität wurden jeweils in eine 5-Punkte-Skala von 0 (kein Schwindel / keine Beeinträchtigung) bis 4 (schwerster Schwindel / Bettruhe nötig) eingeteilt. Die Festlegung 0 bedeutet schwindelfreier Tag, 1 schwacher Schwindel und 2 als mittelstarke Schwindelanfälle länger als 20 Minuten. Der Wert 3 heißt schwere Schwindelanfälle, die eine Stunde oder länger andauern und mit Übelkeit oder Erbrechen verbunden sind. Als 4 wird der schlimmste je erlebte Schwindelanfall beschrieben. Die Aktivität 0 heißt keine Einschränkung zu haben, dagegen ein Wert von 4 heißt im Bett bleiben zu müssen oder weitgehend während des Tage außer Gefecht gesetzt zu sein. Tumarkin-Anfälle, ein plötzliches Hinfallen ohne Vorwarnung, wurden nicht spezifisch erfasst.

Für diese Studie definierten wir einen Anfallstag mit einer Schwindelintensität von mindestens Wert 2 oder höher. Eine MM - Episode beginnt mit einem Anfallstag mit mindestens 3 vorangegangenen Tagen ohne Schwindel. Wir

konzentrierten uns deshalb hauptsächlich den Einfluss von Risikofaktoren für den Beginn einer MM - Episode zu bestimmen. Das Alter und Geschlecht der Probanden wurden als Kovariablen aufgenommen.

### 3.1.1 Einschlusskriterien

1. Voraussetzung ist die gesicherte Diagnose entsprechend der Definition eines Morbus Menière laut AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery)
2. Einseitiger MM mit Fehlen eines signifikanten kontralateralen Hörverlustes ( $> 30$  dB) und Fehlen kontralateralen Symptomen bei Anfällen
3. Wohnort und Arbeitsplatz der Patienten liegt innerhalb maximal 50 km Umkreis von der Münchner Wetterstation entfernt, nach Süden 25 km begrenzt
4. Patientenalter mindestens 18 Jahre

### 3.1.2 Ausschlusskriterien

1. Beidseitiger MM (aufgrund meist längerer Schwindelattacken und anders beschriebenen Schwindelqualitäten)
2. Vorausgegangene destruktive Therapien am Innenohr
3. Andere Arten der Innenohrerkrankung oder Mittelohrerkrankung

## 3.2 Wetterdaten

München, die bayerische Landeshauptstadt und dritt größte Stadt Deutschlands, liegt zwischen 480 bis 580 m über dem Meeresspiegel. Ihre geografische Lage ist auf dem 48. Breitengrad (Nord) und 11,57 Grad

Längengrad (Ost). Die Durchschnittstemperatur in München war 9,7°C im Zeitraum 2004 – 2009. Der kälteste Monat war Januar mit 0,3°C Durchschnittstemperatur, der Juli war mit 19,6°C Durchschnittstemperatur der wärmste Monat. Es herrscht warmgemäßigtes Klima in München, da es im Übergangsbereich zwischen dem feuchten Atlantik- und dem trockenen Kontinentalklima liegt. Einfluss nehmen auch die nahgelegenen Alpen, weshalb wir in unserer Studie den Radius nach Süden auf 25 km begrenzt haben. Die mittlere jährliche Niederschlagsmenge betrug zwischen 2004 und 2009 935 mm. Obwohl es keine Trockenzeit in München gibt, variierten die durchschnittlichen monatlichen Niederschlagssummen von 46 mm im Februar bis 136 mm im Juli. Zwischen 2004 und 2009 lag die durchschnittliche jährliche Sonnenscheindauer bei 1858 Stunden.

Für unsere prospektive Studie wurden Patienten vom Zeitraum Oktober 2004 bis Juli 2009 eingeschlossen. Alle Teilnehmer sollten in diesem Zeitraum ihren Wohnort und Arbeitsplatz maximal 50 km von der Münchner Wetterstation entfernt haben, nach Süden wurde die Entfernung auf 25 km begrenzt. Zusätzlich wurde die Entfernung zur nächstgelegenen Wetterstation des Deutschen Wetterdienstes analysiert. Daraus ergab sich, dass 11 der 56 Studienteilnehmer näher an der Augsburger Wetterstation lebten, für diese Fälle wurden die meteorologischen Daten der Augsburger Wetterstation verwendet, jedem Probanden wurden also die meteorologischen Daten der nächst gelegenen Station zugeordnet.

### 3.3 Daten und Messungen

Die meteorologischen Daten wurden stündlich von beiden Wetterstationen für die Jahre 2004 bis 2009 erhoben. Der Luftdruck wurde in Hektopascal (hPa) gemessen. Die Luftdruckveränderung wurde als die maximale Luftdruckveränderung innerhalb eines 24-Stunden-Zeitfensters konzipiert. So wurde für jede Stunde des Tages die Luftdruckdifferenz zu jeder der vorangegangenen 24 Stunden berechnet. Die größte absolute Differenz für jede

Stunde wurde erhoben. Die Luftdruckänderung wurde dann wiederum als die höchste absolute Differenz aller 24 Stunden dieses Tages definiert ( $\text{DiffPressure}_0$ ). Dieser absoluten Differenz wurde ein positives Vorzeichen zugeordnet, wenn sie einem Luftdruckanstieg innerhalb der letzten 24 Stunden entspricht. Ein negatives Vorzeichen wurde bei einem Luftdruckabfall vergeben. Des Weiteren untersuchten wir den Einfluss des mittleren Luftdrucks pro Tag ( $\text{MeanPressure}_0$ ).

Ebenfalls überprüften wir die Auswirkung von verzögerten Luftdruckunterschieden vom durchschnittlichen Luftdruck auf das Risiko einer MM-Episode. Hierfür wurde die Differenz zum vorhergehenden Tag ( $\text{DiffPressure}_1$  und  $\text{MeanPressure}_1$ ), die Differenz im Vergleich zu vor zwei Tagen ( $\text{DiffPressure}_2$  und  $\text{MeanPressure}_2$ ) und zu drei Tagen zuvor ( $\text{DiffPressure}_3$  und  $\text{MeanPressure}_3$ ) gebildet. Ebenso wurde jedem Tag der mittlere Luftdruck der drei vorhergegangenen Tage zugeordnet. Wir haben den Parameter  $\text{DiffPressure}_k$  in Druckanstieg und Druckabfall dichotomisiert. Ein Druckanstieg liegt vor, wenn die Differenz positiv ist ( $\text{DiffPressure}_k > 0$ ) und ein Druckabfall bei negativer Differenz ( $\text{DiffPressure}_k < 0$ ).

Der Organismus und vor allem der Kreislauf reagieren vermutlich nicht nur auf einzelne Wetter-Parameter, sondern z.B. auch auf den thermischen Wirkungskomplex, also auf den kombinierten Effekt von Temperatur, Strahlung, Wind und Feuchtigkeit. Um diese allgemeinen biometeorologischen Effekte als Störfaktoren so gut wie möglich zu kontrollieren, wurden in unserer Studie die Temperatur und die Taupunkttemperatur als mögliche Prädiktoren für eine MM - Episode untersucht. Die Variablen, welche für Temperatur- und Taupunktänderungen stehen, wurden analog zum Luftdruck behandelt. Die Taupunkttemperatur ist bei Luft mit einer bestimmten Luftfeuchtigkeit diejenige Temperatur, die bei konstantem Druck unterschritten werden muss, damit der Wasserdampf in Nebel oder Tau übergehen kann.

## 4 Datenanalyse

Die gewonnenen Messwerte beschreiben wir mit Mittelwert, Minimum, Maximum, Quartil und Standardabweichung oder Konfidenzintervall für kontinuierliche Variablen und Prozentsätzen und Häufigkeiten für kategoriale Variablen. Wir visualisieren den Zusammenhang von Zeit, Luftdruck und Risiko der MM-Episode mit Hilfe eines lokalen Polynom-Regressionsglätters (Loess) [172]. Die saisonalen Effekte wurden bewertet indem die meteorologischen Parameter ebenfalls mit der Loessmethode über die Zeit aufgetragen wurden.

### 4.1 Loess (Lowess)

Die Anpassung eines Punktes  $x$  basiert auf allen Punkten in einer vorher festgelegten Umgebung (Nachbarschaft) um  $x$ . Aus diesen wird eine geglättete Kurve angepasst und es entstehen keine abrupten Sprünge. Punkte in der Nähe von  $x$  haben ein höheres Gewicht, d.h. einen höheren Einfluss auf diese Anpassung. Die Gewichte nehmen mit zunehmendem Abstand zu  $x$  trikubisch ab, d.h. (proportional zu  $(1 - \text{dist}/\text{maxdist})^3$ ). Die Distanz  $\text{dist}$  ist der Abstand der Punkte zu  $x$ ,  $\text{maxdist}$  ist die Maximaldistanz, also der größte Abstand zu  $x$ . Die Größe der Nachbarschaft kann durch einen vordefinierten Parameter  $k$  gesteuert werden. Für  $k = 1$  beinhaltet die Nachbarschaft alle Punkte, für  $k < 1$  wird nur dieser Anteil  $k$  aller Punkten verwendet. Der Loessglätter basiert auf lokalen linearen Regressionen (locally weighted scatterplot smoothing (LOESS)), für den wir punktweise Konfidenzintervalle für jeden angepassten Punkt berechnen können.

Mit dieser Methode visualisieren wir den Zusammenhang von meteorologischen Parametern und der Zeit seit der Aufnahme der Studie als Exposition und Prävalenz des Auftretens einer MM-Episode als Zielvariable. Durch die Verwendung eines Loessglätters sind wir in der Lage wichtige Muster in den Daten zu erfassen, ohne durch Rauschen in den Messungen abgelenkt zu werden.

## 4.2 Autokorrelationsplots

Autokorrelationsplots wurden verwendet, um die Kollinearität zwischen den Verzögerungen der meteorologischen Parameter zu bewerten. Sie zeigen die Korrelation einer Variablen mit den verzögerten (d.h. zeitverschobenen) Werten, die sog. Kreuzkorrelation, ihrer selbst an. Verzögerte Werte mit Korrelationen größer als 0,4 wurden nicht gleichzeitig in dieselben Modelle eingeschlossen, da sie anfällig für Multikollinearität und somit für Varianzinflation sind.

## 4.3 Gemischte lineare Regression

Um die Auswirkungen von weiteren Kovariablen und des Luftdrucks auf das Risiko des Auftretens einer MM-Episode zu beurteilen, verwendeten wir verallgemeinerte gemischte lineare Regressionsmodelle mit der Logit-Link-Funktion. Die logit-transformierte Wahrscheinlichkeit wird als lineare Beziehung zu den Prädiktorvariablen modelliert. Die Bezeichnung gemischtes Modell wird verwendet, wenn ein statistisches Modell neben den (üblichen) festen Effektparametern auch Effekte mit Verteilungsannahme, sogenannte zufällige Effekte, beinhaltet. Durch die Einbeziehung eines zufälligen Teilnehmereffekts berücksichtigten wir Unterschiede im individuellen Risiko für eine MM-Episode unter allen Teilnehmern und können so allgemeine Aussagen treffen.

Untersuchte Kovariablen waren Zeit, Geschlecht, Alter, Wochentag, Jahreszeit und Luftdruck.

Die Zeitvariable wurde entweder als konstanter Term, d.h. keine Risikoveränderung über den Beobachtungszeitraum, als linearer Term oder mit Polynomen (bis zu 3 Grad) modelliert, um nichtlineare Expositionseffekte zu ermöglichen. Zusätzlich zur Einbeziehung aktueller meteorologischer Parameter (Variablen mit Index 0) in die endgültigen Modelle enthielten alle Modelle auch die Variablen, die auf verzögerte meteorologische Einflüsse bis

zu drei Tage zurück hinweisen. Alle meteorologischen Variablen wurden entweder linear oder mit Polynomen (bis zu 3 Grad) untersucht, um nichtlineare Expositionsantwortfunktionen zu ermöglichen.

Die Modellauswahl basierte auf dem Vergleich des Akaike Information Criterion (AIC).

$$\text{AIC} = -\log L + 2k$$

k bedeutet die Anzahl der Parameter im Modell und  $-\log L$  die negative Log-Likelihood-Funktion des Modells. Ein kleineres AIC zeigt eine bessere Anpassung des Modells an die Daten an. Wir beschreiben auch das etwas konservativere, d.h. sparsamer parametrisierte Modelle bevorzugende Bayes'sche Informationskriterium (BIC). Feste Effekte und die Varianzparameter der zufälligen Effekte wurden mit Hilfe der z-Statistik auf ihre Signifikanz getestet. Die Koeffizienten (beta) wurden als Odds Ratios (OR) (Chancenverhältnis) zusammen mit den p-Werten dargestellt, wobei die Odds Ratios durch Exponieren der Koeffizienten jedes der Prädiktoren berechnet wurden. Für kontinuierliche Variablen bewirkt eine Änderung um eine Einheit im Prädiktor eine Änderung der Chance in Höhe des OR. Damit entspricht ein OR größer als eins einer erhöhten Chance für den Beginn einer MM-Episode. Bei der Interpretation des OR werden alle anderen Kovariablen konstant gehalten, d.h. mit der gleichen Zeit, dem gleichen Geschlecht, dem gleichen Alter oder anderen meteorologischen Kovariablen.

#### 4.4 Diagnosekriterien des Luftdrucks auf individueller Ebene

Um die Ergebnisse auf individueller Ebene darzustellen, beschreiben wir zusätzlich einige Größen zur Beurteilung der Vorhersagegüte für jeden einzelnen Patienten, d.h. die Sensitivität (SEN), die Spezifität (SPEC), den positiven Vorhersagewert (PPV) und den negativen Vorhersagewert (NPV)

meteorologischer Parameter als Vorhersageinstrument für das Risiko des Auftretens einer MM-Episode.

Die Sensitivität eines Testes beschreibt allgemein die Fähigkeit Patienten mit einer Krankheit korrekt als solche zu identifizieren (positives Ergebnis). Ein Test mit 80% Sensitivität erkennt 80% der Patienten mit der Krankheit auch als krank (richtig-positiv), aber 20% bleiben mit der Erkrankung unerkannt (falsch-negativ). Die Spezifität eines Testes besagt, dass Patienten ohne Erkrankung korrekt als gesund identifiziert werden (negatives Ergebnis). Ein Test mit 80% Spezifität identifiziert 80% der Patienten ohne Krankheit als Testnegativ (richtig-negativ), aber 20% der Patienten ohne Krankheit werden fälschlicherweise als Testpositiv (falsch-positiv) identifiziert. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person bei einem positiven Testergebnis tatsächlich krank ist, wird als positiver Vorhersagewert bezeichnet. Entsprechend wird die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person bei einem negativen Testergebnis tatsächlich gesund ist, als negativer Vorhersagewert bezeichnet.

In unserer Untersuchung wird nun nicht direkt die Fähigkeit eines Tests untersucht, sondern die Anwendung des statistischen Risikomodells. Wir möchten diejenigen Anfallstage richtig identifizieren, die aufgrund einer Luftdruckzunahme am Vortag ausgelöst wurden (Sensitivität). Wiederum besagt die Spezifität in unserer Studie die Erkennung von anfallfreien Tagen ohne Luftdruckzunahme.

Zuerst muss ein Wert definiert werden, ab welchem man von einem positiven Testergebnis spricht (z.B. bei einem Risiko  $> 80\%$ ). Für einen festgelegten Wert lassen sich nun die oben genannten Größen Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert angeben. Um den Einfluss des gewählten Wertes zu untersuchen, wann ein Tag also als Anfallstag definiert werden kann, wiederholten wir die Analyse und definierten einen Anfallstag als Tag mit einer Intensität von eins oder höher, drei oder höher, und vier oder höher. Die Intensitäten haben wir den Schwindelkalendern entnommen, die die Patienten jeden Tag für die Schwere des



Schwindelempfindens ausgefüllt haben. Alle Sensitivitätsanalysen sind in den Tabellen A-C im Anhang unter 10.2 dargestellt.

Alle Analysen wurden mit R durchgeführt [173].

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Studienpopulation

Von den 56 in die Studie eingeschlossenen Patienten sind 59 % weibliche Teilnehmer. Das Durchschnittsalter beträgt 54,3 Jahre. Der Wohn- und Arbeitsort aller Teilnehmer befindet sich im Umkreis von 50 km, nach Süden im Umkreis von 25 km um München.

Als aktuelle Therapie erfolgte eine medikamentöse Behandlung aller Patienten mit Betahistin (orale Einnahme von 72mg/d).

Insgesamt wurden 14936 Einträge in die Schwindelkalender eingetragen, davon wurden alle Einträge (Anzahl 934) ohne Wert in der Schwindelqualität (Aktivität im Schwindelkalender) und alle Einträge (Anzahl 2631) während einer MM Episode vom Datensatz ausgeschlossen. Somit waren insgesamt 11371 gültige Einträge für unsere Analysen verfügbar.

Betrachtet man den Median beträgt das Durchschnittsalter 51,4 Jahre, der Beobachtungszeitraum (fortlaufende Schwindelkalendereinträge) 240 Tage und die Anzahl der MM Anfälle 8. 13 Patienten (23%) befinden sich im 1. Krankheitsstadium, 9 (16%) im 2. Stadium, 24 Patienten (43%) im 3. Stadium und 10 Patienten (18%) im 4. Stadium. Diese Daten sind in unterliegender Tabelle 3 ersichtlich.

**Tabelle 3: Übersicht der allgemeinen Daten aller Studienteilnehmer (n=56)**

<i>Variable</i>	<i>mean ± SD n (%)</i>	<i>min</i>	<i>1<sup>st</sup>Quart</i>	<i>median</i>	<i>3<sup>rd</sup>Quart</i>	<i>max</i>	<i>95%-CI</i>
Age (yrs)	54.3 ± 15.5	19.5	45.8	51.4	66.6	85.1	(50.1, 58.4)
Gender: Female	33 (59%)	-	-	-	-	-	(45%, 72%)
Length of Follow-Up (d)	266.7 ± 152.6	32	170.5	239.5	336	806	(225.8, 307.6)
Number of Episodes	10.3 ± 10.4	0	3	8	14.25	60	(7.5, 13.1)
Stage							
1	13 (23%)	-	-	-	-	-	-
2	9 (16%)						
3	24 (43%)						
4	10 (18%)						

Die höchste Beteiligung an den Schwindelkalendereinträgen war im Oktober (20%), die niedrigste war im Januar und Mai (jeweils 4%). Wir konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Monate der Schwindelkalendereinträge erkennen ( $p=0,08845$ ).

Alter und Geschlecht der Probanden wurden jeweils als Kovariable in die Studie aufgenommen.

## 5.2 Atmosphärischer Luftdruck und Morbus Menière Anfälle

Im Studienzeitraum vom Oktober 2004 bis Juli 2009 haben wir für 11 der 56 Studienteilnehmer, die näher an der Augsburger Wetterstation lebten, die meteorologischen Luftdruckdaten der Augsburger Wetterstation verwendet, für die restlichen 45 Studienteilnehmer die Daten der Münchner Wetterstation.

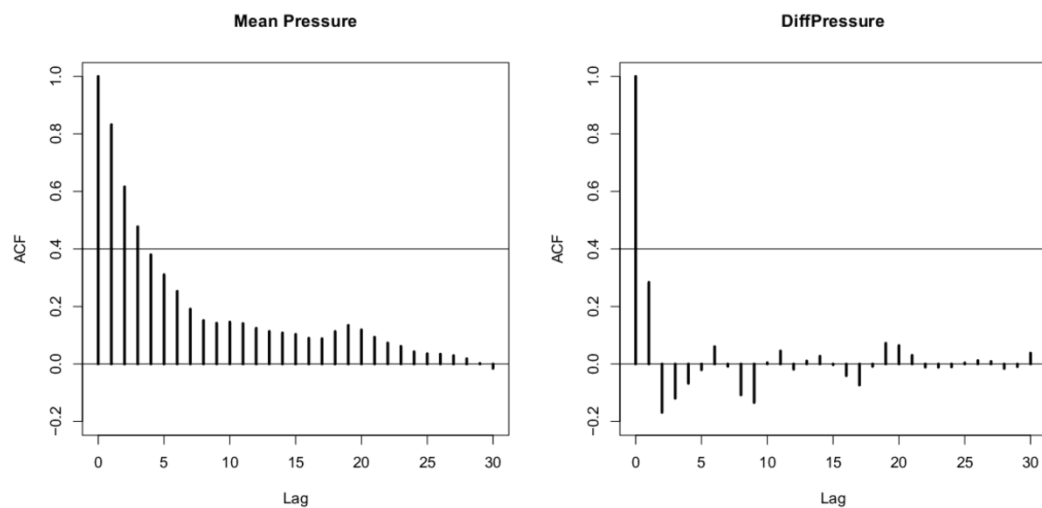
Der mittlere Luftdruck ( $\text{MeanPressure}_0$ ) für beide meteorologischen Regionen betrug 1017,7 hPa, der Wert schwankte im Bereich von 984,0 hPa (minimum) bis 1044,2 hPa (maximum). In München betrug die mittlere Luftdruckänderung ( $\text{DiffPressure}_0$ ) -0,20 hPa, der Wert reichte von -30,9 hPa (minimum) bis 26,8

hPa (maximum) und in Augsburg betrug die mittlere Luftdruckänderung -0,22 hPa mit Werten von -31,1 hPa (minimum) bis 27,1 hPa (maximum). Diese Werte können in Tabelle 4 entnommen werden.

**Tabelle 4: Luftdruckwerte in hPa für den Zeitraum von 2004 bis 2009 für München und Augsburg: Durchschnittswerte und Standardabweichung, Minimum, Maximum sowie erstes, mittleres und drittes Quartil**

Variable	mean $\pm$ SD	min	1 <sup>st</sup> Quart	median	3 <sup>rd</sup> Quart	max
<b>Munich</b>						
DiffPressure <sub>0</sub>	-0.20 $\pm$ 9.47	-30.9	-7.1	-3.9	7.2	26.8
MeanPressure <sub>0</sub>	1017.7 $\pm$ 8.4	984.0	1012.5	1017.3	1023.0	1043.9
<b>Augsburg</b>						
DiffPressure <sub>0</sub>	-0.22 $\pm$ 9.96	-31.1	-7.6	-3.9	7.8	27.1
MeanPressure <sub>0</sub>	1017.6 $\pm$ 9.1	984.5	1012.2	1017.3	1023.4	1044.2

Wir konnten keine Autokorrelation über 0,4 für DiffPressure, aber für MeanPressure (siehe Abbildung 3) feststellen. Die y-Achse zeigt den Korrelationskoeffizienten verschiedener Ordnungen mit bis zu 30 Tage Verzögerung (Lag) an.



**Abbildung 3: Autokorrelationsfunktion (ACF) verschiedener Ordnungen bis zu 30 Tage (Lag) von mittlerem Luftdruck (linkes Diagramm) und Luftdruckänderung (rechtes Diagramm)**

In der Tabelle 5 sind alle atmosphärischen Luftdruckwerte im Untersuchungszeitraum ersichtlich bezogen auf alle 11371 gültigen Patienteneinträgen. Wir unterschieden die Werte an allen Tagen (all days), an Tagen mit Beginn (onset days) und an Tagen ohne (other days) einer MM - Episode.

**Tabelle 5: Atmosphärische Luftdruckwerte in hPA an allen Tagen, an Tagen mit einer MM-Episode und an Tagen ohne MM-Episode und dazugehörige p-Werten**

Variable	All days	Onset days	Other days	p-value
<b>Mean Air Pressure</b>				
MeanPressure <sub>0</sub>	1017.7 (8.92)	1017.9 (8.73)	1017.7 (8.93)	0.4852
MeanPressure <sub>1</sub>	1017.7 (8.91)	1017.9 (8.55)	1017.7 (8.93)	0.5712
MeanPressure <sub>2</sub>	1017.7 (8.90)	1017.5 (8.87)	1017.7 (8.91)	0.5949
MeanPressure <sub>3</sub>	1017.7 (8.90)	1017.6 (8.96)	1017.7 (8.90)	0.8783
<b>Change in Air Pressure</b>				
DiffPressure <sub>0</sub>	-0.26 (9.66)	-0.38 (9.76)	-0.25 (9.66)	0.7652
DiffPressure <sub>1</sub>	-0.25 (9.66)	0.62 (9.62)	-0.3 (9.66)	0.0258
DiffPressure <sub>2</sub>	-0.25 (9.68)	-0.41 (9.63)	-0.24 (9.69)	0.6873
DiffPressure <sub>3</sub>	-0.24 (9.70)	-0.27 (9.77)	-0.24 (9.7)	0.9357
<b>Change in Air Pressure—dichotomized</b>				
DiffPressure <sub>0</sub> > 0	5336 (46.9%)	262 (45.4%)	5074 (47%)	0.4792
DiffPressure <sub>1</sub> > 0	5345 (47.0%)	301 (52.2%)	5044 (46.7%)	0.0122
DiffPressure <sub>2</sub> > 0	5344 (47.0%)	270 (46.8%)	5074 (47.0%)	0.9542
DiffPressure <sub>3</sub> > 0	5339 (47.0%)	269 (46.6%)	5070 (47.0%)	0.9034

Da es zeitliche Überschneidungen bei einigen Patienten gab, flossen einige meteorologischen Werte wiederholt in die Auswertung ein. Aus diesem Grund weichen hier DiffPressure<sub>0</sub> und MeanPressure<sub>0</sub> leicht von den Werten in Tabelle 4 ab. Wir berechneten den Mittelwert und die Standardabweichung für kontinuierliche, absolute und relative Häufigkeit für kategorische Variablen. Die P-Werte (p-value) wurden aus t-Tests für kontinuierliche Variablen und Chi-Quadrat-Test für kategorische Variablen abgeleitet. Somit entsprechen die P-Werte einem Test für den mittleren Unterschied zwischen den Tagen mit und ohne Beginn einer MM-Episode. Für multiple Vergleiche wurde keine Korrektur der p-Werte vorgenommen. Die Gesamtzahl der Tage des Beginns einer MM-Episode betrug 577. Wir konnten jedoch keinen Unterschied erkennen (p=0,4125), siehe Tabelle 6, in der Verteilung des Beginns einer MM-Episode auf bestimmte Monate während des Jahres.

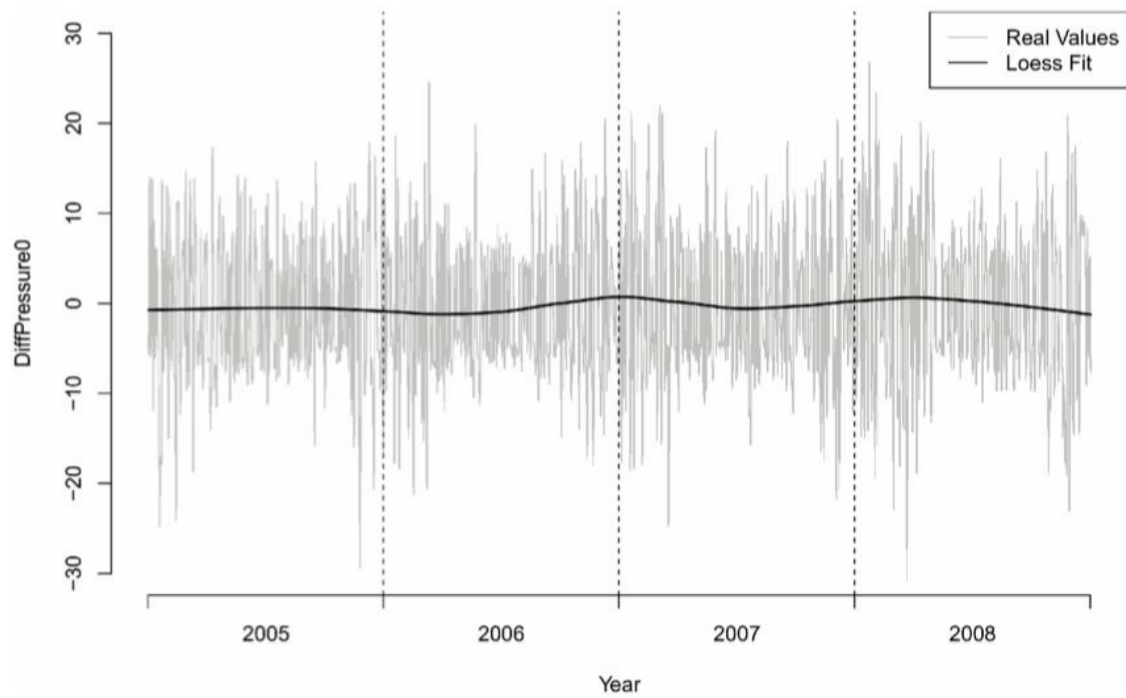
**Tabelle 6: Verteilung der 577 Tage mit dem Beginn einer MM-Episode auf einzelne Monate während des Jahres**

---

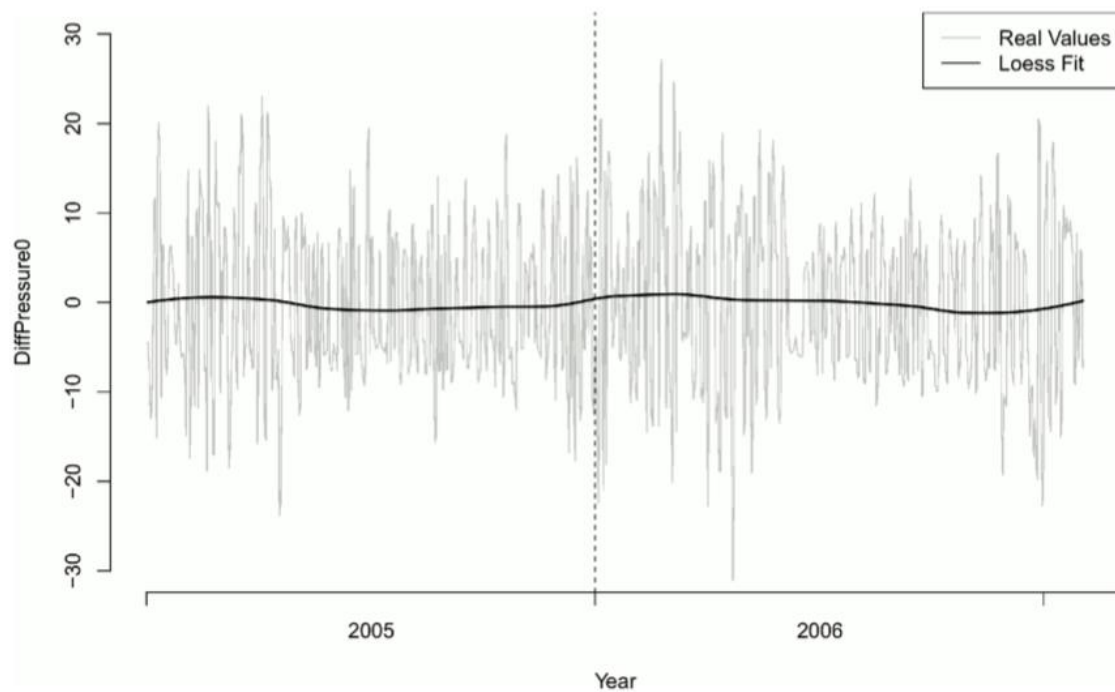
January	February	March	April	May	June	July	August	September	October	November	December
48 (8.3%)	56 (9.7%)	55 (9.5%)	52 (9%)	47 (8.1%)	51 (8.8%)	51 (8.8%)	47 (8.1%)	31 (5.4%)	45 (7.8%)	40 (6.9%)	54 (9.4%)

---

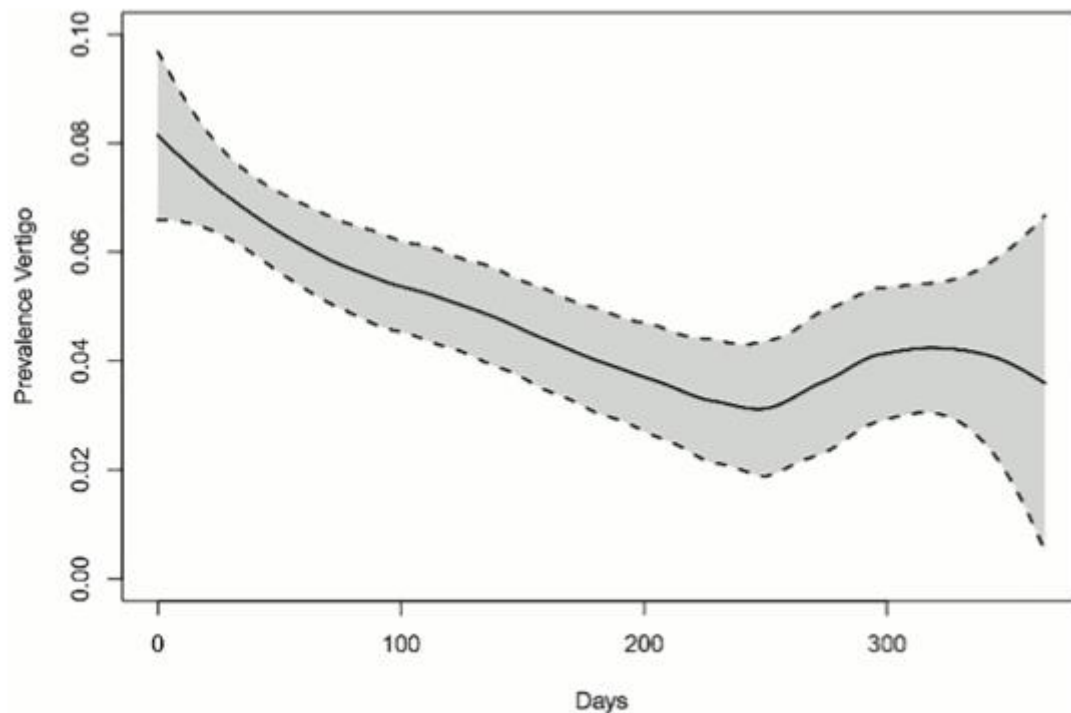
Die mittlere Luftdruckänderung ( $\text{DiffPressure}_1$ ) bei Anfallstagen unterschied sich signifikant von der Luftdruckänderung ( $\text{DiffPressure}_1$ ) von Tagen ohne Anfall ( $p=0,0258$ ) (siehe Tabelle 5). Es gab keine saisonalen Unterschiede innerhalb von  $\text{DiffPressure}_0$  (siehe Abbildung 4 und 5). Die Häufigkeit von MM-Episoden nahm während des Beobachtungszeitraums der ersten 240 Tagen ab und anschließend wieder zu (siehe Abbildung 6). Die durchschnittliche Anzahl von Anfällen pro Tag bei Patienten mit einem größeren Beobachtungszeitraum als 240 Tage war 0,041 im Vergleich zu 0,431 ( $p=0,8047$ ).



**Abbildung 4: Luftdruckänderungen innerhalb eines Tages bezogen auf die Jahre 2005-2008 (Wetterstation München)**



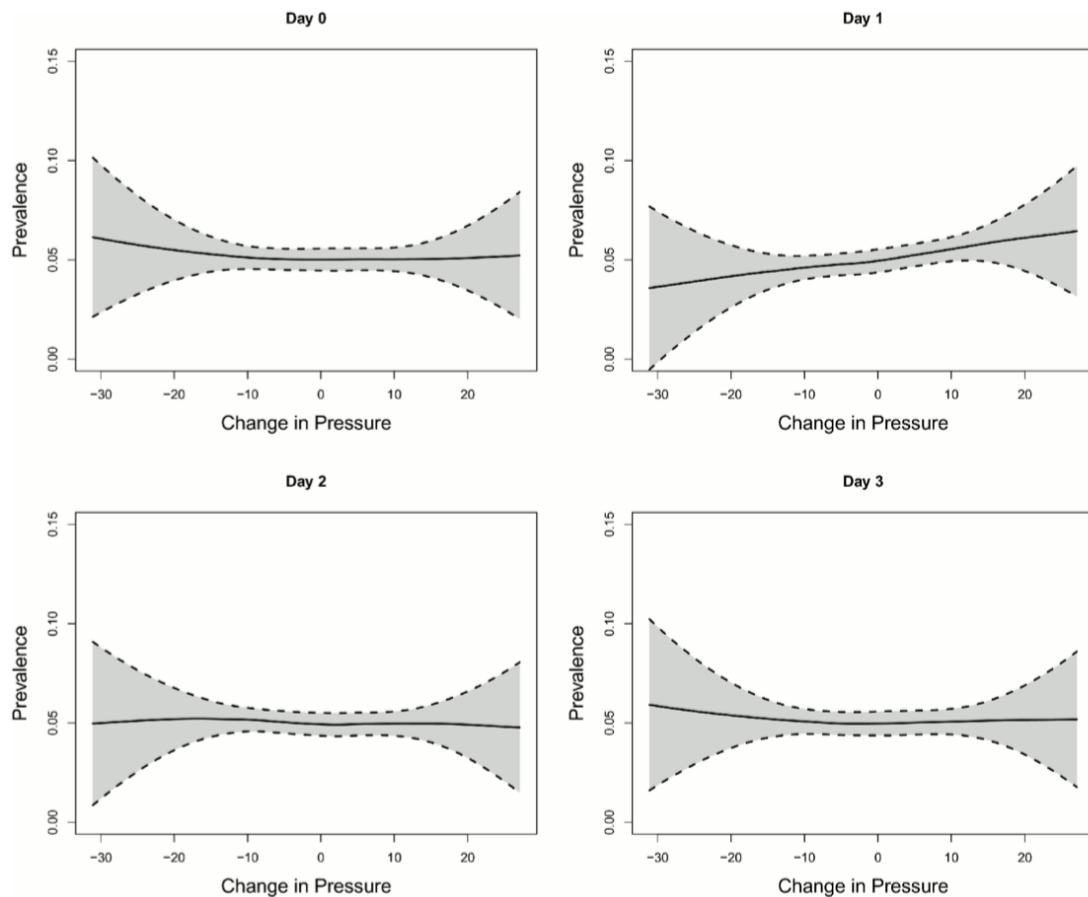
**Abbildung 5: Luftdruckänderungen innerhalb eines Tages bezogen auf die Jahre 2005-2006 (Wetterstation Augsburg)**



**Abbildung 6: Häufigkeit des Auftretens einer MM-Episode; die schwarze Linie entspricht dem Loessglätter mit  $k=0,75$ ; die gestrichelte Linie zeigt die punkweisen 95% Konfidenzintervalle des Glätters an.**

Die Verbindung von  $\text{DiffPressure}_1$  und das Auftreten einer MM-Episode kann auch grafisch in einer linearen Beziehung dargestellt werden (Abbildung 7 oben rechts). Die schwarze Linie in der Abbildung entspricht dem Loessglätter mit  $k=0,75$ . Es konnte keinen Zusammenhang zwischen der Prävalenz von MM-Episoden und einer Luftdruckänderung für den Tag 0, Tag 2 und für den Tag 3 festgestellt werden. Nur für den Tag 1 (also Verhältnis Tag des Beginns mit Vortag) wurde eine ungefähr linear zunehmende Abhängigkeit von der Prävalenz des Beginns einer MM-Episode und der Luftdruckänderung gefunden.





**Abbildung 7: Streudiagramm mit Änderungen des Luftdrucks in hPa gegenüber der Prävalenz von MM-Episoden am gleichen Tag (Day 0), einen Tag davor (Day 1), zwei Tage davor (Day 2) und drei Tage davor (Day 3).**

Am Tag 0, 2 und 3 konnte kein Zusammenhang zwischen Auftreten von MM-Episoden und Luftdruckänderungen beobachtet werden. Für Tag 1 (oben rechts) fand sich jedoch eine ungefähr linear zunehmende Abhängigkeit von der Prävalenz des Beginns einer MM-Episode und der Luftdruckänderung.

### 5.3 Ergebnisse der generalisierten gemischten Modelle

Die Häufigkeit des Auftretens einer MM-Episode zeigte eine signifikante Assoziation mit der Änderung des Luftdrucks des Tages davor ( $\text{DiffPressure}_1$ ,  $\text{OR}=1,01$ ). Die Werte der Tabelle 7 zeigen die Ergebnisse der generalisierten gemischten Modelle einschließlich eines zufälligen Effekts. Zuerst haben wir ein

einfaches, uneingeschränktes Modell (Model 1 - unconditional) untersucht, welches keine zeitliche Änderung und keinen Unterschied unter den Studienteilnehmern voraussetzt. Durch Hinzufügen einer linearen Zeitvariablen ergab sich ein besseres Modell (Model 2 – linear), das auf eine signifikante Veränderung im Zeitverlauf hinweist.

**Tabelle 7: Ergebnisse der generalisierten linearen Mischmodellen mit Odds Ratios (OR), p-Werten (p-val), Akaike Informationskriterien (AIC) und Bayesianische Informationskriterien (BIC)**

	<i>Model 1— Unconditional</i>		<i>Model 2—Linear</i>		<i>Model 3— Quadratic</i>		<i>Model 4—Age/ Gender</i>		<i>Model 5— Meteorological Model</i>		<i>Model 6—Best Model</i>	
	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val
<b>Fixed Effects</b>												
Time in years(linear)			0.4493	< 0.0001	0.2154	< 0.0001	0.2170	< 0.0001	0.2170	< 0.0001	0.2176	< 0.0001
Time in years <sup>2</sup> (quadratic)					1.8129	0.0139	1.8084	0.0145	1.8054	0.0149	1.8021	0.0151
Age in years							0.9785	0.0085	0.9795	0.0111	0.9795	0.0111
Female							0.8084	0.4193				
Diff Pressure <sub>0</sub> in hPa									0.9929	0.1466		
Diff Pressure <sub>1</sub> in hPa									1.0146	0.0047	1.0098	0.029
Diff Pressure <sub>2</sub> in hPa									0.9917	0.1013		
Diff Pressure <sub>3</sub> in hPa									1.0031	0.5249		
<b>Variance of Random Effect</b>												
Intercept	0.9281		0.8919		0.8674		0.7316		0.7338		0.7328	
<b>AIC</b>	4328.7		4302.8		4299.4		4296.7		4294.9		4292.7	
<b>BIC</b>	4343,4		4324,8		4328,7		4340,8		4361,0		4336,7	

Durch Hinzufügen einer weiteren quadratischen Zeitvariablen konnte das Modell 3 (Model 3 – quadratic) erstellt werden, welches eine kurvenförmige Veränderung im Zeitverlauf aufzeigt. Die Einbeziehung von kubischem Zeitraum verbesserte das Modell nicht (diese Daten werden hier nicht gezeigt). Der Versuch das Geschlecht als Kovariable ins Modell aufzunehmen, führte zu keiner Verbesserung, jedoch durch Aufnahme vom Alter und der vier Variablen der Luftdruckänderungen (DiffPressure<sub>0</sub> bis DiffPressure<sub>3</sub>). Die Odds Ratio beträgt bei einem Altersanstieg um ein Jahr 0,98, siehe Modell 4 (Model 4 – Age/Gender). Die Autokorrelation für die Luftdruckparameter (DiffPressure<sub>0</sub> bis DiffPressure<sub>3</sub>) war kleiner als 0,4. Aus diesem Grund konnten wir gleichzeitig

DiffPressure<sub>0</sub>, DiffPressure<sub>1</sub>, DiffPressure<sub>2</sub> und DiffPressure<sub>3</sub> ins Modell aufnehmen (Model 5 – Meteorological Model). Als weiteren Versuch haben wir Polynome mit bis zu 3 Grad der Druckparameter aufgenommen, was auf eine lineare Beziehung hingedeutet hat. Diese Daten sind hier ebenfalls nicht aufgeführt, weil sie zu keiner Verbesserung führten.

Im letztem und bestem Modell (Model 6 – best Model) haben wir die Variablen Zeit, Alter und nur die Veränderungen im Luftdruck zu einem Tag davor (DiffPressure<sub>1</sub>) zur Berechnung verwendet. Das bedeutet, dass eine Zunahme des Luftdrucks um 10 hPa zum Beispiel am Freitag eine 10 % höhere Wahrscheinlichkeit einer MM-Episode am Samstag zur Folge hat. An 269 Tagen (15,3%) wurde während des Beobachtungszeitraums eine Luftdruckzunahme um 10 hPa oder mehr beobachtet.

Als Sensitivitätsanalyse wurde ein zusätzliches Modell erstellt, welches eine dichotomisierte DiffPressure<sub>1</sub> Variable beinhaltet. Dieses Modell (Model 2 – Best Model, in Tabelle 8 rechts abgebildet) hat insgesamt die beste Modellanpassung mit einem AIC von 4291.3. Der Koeffizient von DiffPressure<sub>1</sub> > 0 entspricht einem erhöhtem Risiko (OR = 1,24, p-Wert = 0,0128). Mit anderen Worten ausgedrückt: eine Luftdruckzunahme am Freitag erhöht z.B. die Wahrscheinlichkeit für einen MM-Anfall am Samstag um 24 %, im Vergleich zu einem Luftdruckabfall am Freitag, wenn alle anderen Kovariablen konstant blieben. Die Variablen für den mittleren Luftdruck, Wochentag, Jahreszeit oder Monat der Studienaufnahme waren nicht signifikant, ebenfalls war die absolute Höhe des Luftdrucks nicht entscheidend für den MM-Anfall am Folgetag. Wir konnten in unserer Studie ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Beginn einer MM-Episode und anderen Wetterparametern wie Temperatur oder Taupunkttemperatur finden.

**Tabelle 8: Ergebnisse der generalisierten linearen Mischmodellen mit einer bei null dichotomisierten Luftdruckänderung, dargestellt mit Odds Ratios (OR) und p-Werten (p-val), Akaike-Informationskriterien (AIC) und Bayesianische Informationskriterien (BIC)**

	<i>Model 1 – Meteorological Model</i>		<i>Model 2 – Best Model</i>	
	OR	p-val	OR	p-val
<b>Fixed Effects</b>				
Time in years(linear)	0.2164	< 0.0001	0.2174	< 0.0001
Time in years <sup>2</sup> (quadratic)	1.8075	0.0148	1.8037	0.0150
Age in years	0.9795	0.0112	0.9795	0.0115
Female				
Diff Pressure <sub>0</sub> > 0	0.8618	0.1012		
Diff Pressure <sub>1</sub> > 0	1.3138	0.0033	1.2395	0.0128
Diff Pressure <sub>2</sub> > 0	0.8993	0.2540		
Diff Pressure <sub>3</sub> > 0	1.0200	0.8271		
<b>Variance of Random Effect</b>				
Intercept	0.7336		0.7346	
<b>AIC</b>	4294.0		4291.3	
<b>BIC</b>	4360.0		4335.4	

Zusammenfassend erlebten unsere 56 Studienteilnehmer im gesamten Beobachtungszeitraum 5351 Luftdruckanstiege, von denen 305 (5,7%) zum Beginn einer MM-Episode führten. Von den 6015 erlebten Luftdruckabfällen führten dagegen nur 272 (4,5%) zu einer MM-Episode.

**Tabelle 9: Zusammenfassende Statistik über die Qualität und Risikoeinschätzung der Luftdruckänderung für jeden Studienteilnehmer (n=56)**

Diagnostic Parameter	Mean	Min	1st Quartile	3rd Quartile	Max
Sensitivity	54%	0%	43%	67%	100%
Specificity	54%	38%	50%	56%	77%
Positive Predictive Value	9%	0%	3%	12%	40%
Negative Predictive Value	94%	86%	91%	98%	100%

Für jede Einzelperson konnte der Luftdruckanstieg als Vorhersage für Anfallstage verwendet werden und so für jede Person auch eine Sensitivität und Spezifität. Insgesamt ergibt sich eine mittlere Sensitivität von 54% und eine Spezifität von 54% über alle Patienten. In der oben angezeigten Tabelle 9 können die Spezifität, Sensitivität sowie der positive als auch der negative Vorhersagewert für den Beginn einer Schwindelattacke ausgelesen werden bei einem  $\text{DiffPressure}_1 > 0$ .

In unserer Studie besagt die mittlere Sensitivität von 54%, dass in 54% der Anfallstage ein Luftdruckanstieg am Vortag herrschte. Der mittlere positive Vorhersagewert beträgt 9%, d.h. die Wahrscheinlichkeit beträgt 9%, dass einem Luftdruckanstieg auch wirklich ein Anfall folgt, der negative Vorhersagewert beträgt 94%. Das heißt, dass die Wahrscheinlichkeit bei 94% liegt, dass auch wirklich kein Anfall nach Ausbleiben der Luftdruckzunahme erfolgte. Die 54% Spezifität bedeutet, dass bei 54% der anfallslosen Tage kein Luftdruckanstieg am Vortag herrschte.

Betrachtet man die absoluten Zahlen, schwankt die Sensitivität zwischen den einzelnen Patienten von 0% bis zu 100% (siehe Tabelle 9 und Tabelle D im Anhang). In Tabelle D im Anhang können die individuellen Ergebnisse für jeden einzelnen Studienteilnehmer eingesehen werden. Somit kann eine Einschätzung der meteorologischen Parameter als Vorhersageinstrument für das Risiko des Auftretens einer MM-Episode gegeben werden. Alle weiteren detaillierten Sensitivitätsanalysen sind in den Tabellen A-C im Anhang unter 10.2 aufgeführt.

Es konnte keine signifikante Assoziation von  $\text{DiffPressure}$  und verschiedenen cut-offs zur Definition eines Anfallstags gefunden werden.

## 6 Limitationen der Studie

Unsere Daten können nicht ausschließen, dass der Luftdruckanstieg eine physiologische Reaktion an einer anderen Stelle im Organismus auslöst, worauf dann wiederum eine MM-Episode ausgelöst wird. Der eigentliche Auslöser für den Anfall könnte daher auch ein anderer Mechanismus sein, zum Beispiel hormonelle oder Kreislaufstörungen, die vom Luftdruckanstieg negativ beeinflusst werden. Nichtsdestotrotz, auch wenn die physiologischen Abläufe vom steigenden Luftdruck bis zum Beginn von der MM-Episode bisher nicht aufgeklärt sind, darf dieser Zusammenhang selbst nicht ignoriert werden, und somit können Messungen von Luftdruckschwankungen als ein potentielles Frühwarnsystem betrachtet werden.

In unserer Studie könnte man als Limitation bewerten, dass wir keine individuellen Expositionen zur Risikovorhersage verwendet haben, sondern für alle Probanden allgemeine meteorologische Parameter. Dieser Ansatz schloss Informations- und Erwartungsverzerrungen aus. Der exakte Aufenthaltsort und die eventuell dadurch veränderten Wetterverhältnisse jedes einzelnen Studienteilnehmers zum Zeitpunkt einer Schwindelattacke könnten ebenfalls einen Einfluss auf das Auftreten der Attacke haben. Diese zusätzliche Information zum Standort unserer Patientenkohorte haben wir nicht routinemäßig in unseren Schwindelkalendern eintragen lassen.

Wir haben absichtlich den Schwindelkalender (siehe Anhang 11.1) so einfach wie möglich gestaltet, da nach unserer Erfahrung die Compliance und Zuverlässigkeit der Studienteilnehmer mit zunehmender Komplexität des Schwindelkalenders deutlich abnimmt.

Da unsere Studie nur Patienten einer geografischen Region mit spezifischen Wetterbedingungen untersuchte, sollte für weitere Ergebnisse diese Studie in anderen geografischen Regionen wiederholt werden. Zudem könnte man noch zusätzlich in weiteren Studien die exakte Tageszeit des Beginns der MM-Episode erfassen, um die genaue zeitversetzte Auswirkung der meteorologischen Parameter zu berechnen.

All unsere Analysen haben wir bei Patienten durchgeführt, die sich im tertiären Behandlungszentrum für Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen befanden. Das bedeutet, dass unsere Studienpopulation eine längere Krankheitsgeschichte mit chronischer und rezidivierender Schwindelsymptomatik aufweist. Die Ergebnisse lassen sich aus diesem Grund nur bedingt mit anderen durchschnittlichen MM-Patienten vergleichen. Obwohl unsere Studienpopulation aus Patienten mit allen vier Krankheitsstadien besteht, könnte unser Patientenkollektiv trotzdem noch eine Verzerrung in Richtung schwerwiegenderer Fälle von MM enthalten als eine durchschnittliche MM-Population.

Als eine weitere Limitation muss unter anderem die fehlende Berücksichtigung von individuellen Stressfaktoren (z.B. Beruf, privater Stress), allgemeiner Gesundheitszustand, (regelmäßige oder unregelmäßige) Einnahme von anderen Medikamenten (z.B. Hormone, Herz- und Kreislaufmedikamente und Blutdruckmedikamente), und die verschiedenen zeitverschobenen Beobachtungszeiträume gesehen werden.

Zusätzlich untersuchten wir ausschließlich Patienten mit einseitigem MM, was wiederum die Ergebnisse möglicherweise limitieren lässt.

## 7 Diskussion

Da bis heute die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung von Morbus Menière noch nicht völlig erforscht ist und für betroffene Patienten teilweise ein immenser Leidensdruck vorherrscht, zielt auch unsere Studie zum besseren Verständnis und Aufklärung der Erkrankung ab.

Nach unserem Kenntnisstand zeigen unsere Ergebnisse zum ersten Mal eine signifikante Assoziation zwischen atmosphärischen Luftdruckänderungen und der Wahrscheinlichkeit des Beginns einer MM-Episode. Jede Luftdruckerhöhung steigert die Wahrscheinlichkeit für eine MM-Attacke am

folgenden Tag. Dieses Ergebnis ist unabhängig von anderen beobachteten Wetterparametern wie Temperatur und Taupunkttemperatur. Über den genauen Mechanismus von erhöhtem Luftdruck bis zum Auftreten einer Schwindelattacke können momentan nur Vermutungen angestellt werden. Unsere Ergebnisse jedoch stützen die Behauptung, dass MM-Patienten eine verminderte Fähigkeit besitzen, die Druckhomöostase bei steigendem Druck im Innenohr aufrechtzuerhalten.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, beeinflusst das Wetter die Gesundheit und das Wohlbefinden eines Menschen auf multiple Weise. Eine Vielzahl von Studien hat bereits Zusammenhänge von gehäuftem Auftreten diversen gesundheitlichen Beschwerden während bestimmten Wetterverhältnissen gezeigt. Neben allgemeinen Befindlichkeitsstörungen wetterfühligere Personen werden Wettereinflüsse mit verschiedenen Krankheitsbildern wie beispielsweise kardiovaskulären Erkrankungen, Migräne, Glaukom und Hörsturz in Verbindung gebracht. Auf der Suche nach möglichen Lösungsansätzen müssen hier Faktoren in irgendeiner Form mit dem Wetter korrelieren, vom menschlichen Organismus registriert und verarbeitet werden. Ausschlaggebend ist die Intensität der Umwelteinflüsse und die beeinträchtigte Adaptation des Körpers auf diese Reize [5]. Dieser Einfluss muss ebenso in zeitlichem und räumlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der Veränderung stehen.

In bisher veröffentlichten Studien konnte bereits ein Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung oder Auftreten von Schwindelattacken bei MM und verschiedenen Wetterverhältnissen dargestellt werden.

Celestino beobachtete bereits 1987 ein saisonales Auftreten von MM. Er kam zu dem Ergebnis, dass primäre Episoden hauptsächlich zwischen Juni und August auftraten, während dann wiederkehrende Attacken hauptsächlich im Frühjahr stattfanden [174]. Wladislavosky-Waserman et al beobachteten jedoch eine leichte Zunahme von MM - Schwindelattacken am Ende des Winters bis Beginn des Frühjahrs [175]. In einer Studie in Japan von Mizukoshi und Watanabe [150] wurde festgestellt, dass Patienten vermehrt eine



Schwindelattacke am Tag einer Kaltfront hatten, welche einem Luftdruckanstieg entspricht. In diesem Fall ist es anzunehmen, dass eine Veränderung des Luftdrucks eine schnelle Reaktion auf die Funktion des Innenohrs bei MM Patienten hervorrufen kann.

Obwohl eine Luftdruckänderung immer Änderungen weiterer Wetterparameter mit sich führt, konnten wir in unserer Studie nur eine Abhängigkeit des Luftdrucks mit MM feststellen und keine mit den weiteren untersuchten Parametern wie Temperatur und Taupunkttemperatur. Wie bereits auch von Carlborg et al beobachtet, wirkt sich eine positive Luftdruckänderung mehr auf die Druckübertragung vom äußeren Gehörgang auf die Perilymphe im Innenohr aus als eine Luftdruckabnahme [176]. Dies konnten wir ebenfalls beobachten. Auf der Suche nach möglichen Begründungen über diese pathologischen Mechanismen bei der Druckübertragung, betrachtete Carlborg hauptsächlich das Cochlea-Aquädukt. Die Untersuchung der Druckübertragung vom Gehörgang und Mittelohr auf die Perilymphe zeigte, dass das Cochlea-Aquädukt der wichtigste Weg zur Druckentlastung von der Cochlea war. Der Verschluss des Cochlea-Aquädukts reduzierte die Innenohrfunktion und setzte die Druckentlastungskapazität erheblich herunter. In einer solchen Situation ist das Innenohr kaum in der Lage Luftdruckänderungen auszugleichen.

Die Frage wie genau der atmosphärische Luftdruck sich auf den menschlichen Körper auswirkt, bleibt jedoch weiterhin im Unklaren. Bisher kann man nur Vermutungen anstellen. Betrachtet man die MM Erkrankung, ist auf jeden Fall anzunehmen, dass Luftdruckänderungen Einfluss auf das Innenohr-Flüssigkeitssystem haben muss. Unsere Studie zeigt eine besonders interessante Tatsache, dass es nach Luftdruckzunahme erst am Folgetag zu einer Schwindelattacke kommt und nicht bereits am selben Tag. Jedoch muss hier auch erwähnt werden, dass in unseren Schwindelkalendern nicht die genaue Uhrzeit erfasst wurde, sondern nur der Tag des Beginns der Attacke. So kann also nicht die genaue Zeitverzögerung ab Beginn der Luftdruckänderung bis zum Eintreten der Attacke berechnet werden, sondern zeigt nur eine Verzögerung von mindestens mehreren Stunden.

Unseres Wissens gibt es bisher keine genaue Erkenntnis über die genaue Reaktionszeit des Innenohrs auf Luftdruckänderungen. Es gibt jedoch Studien zu diesem Thema, welche Auswirkungen von Druckzunahmen vom äußeren Ohr auf das Innenohr beobachtet haben. Nishihara et al [177] haben herausgefunden, dass schnelle Druckerhöhungen über 20hPa im äußeren Gehörgang innerhalb von 10 Sekunden auf die Perilymphe des Innenohrs übertragen werden und dort im ähnlichen Zeitrahmen auch kompensiert wurden. Ebenso fand man heraus, dass atmosphärische Druckschwankungen mit winzigen Amplituden von wenigen zehntel Pascal und sehr tiefe Frequenzen im Bereich von Infraschall problemlos über die Pars flaccida des Trommelfells ans Mittelohr übertragen werden können. Der genaue physiologische Mechanismus der Innenohr Homöostase bei Druckänderungen über einen längeren Zeitraum ist bisher nicht vollständig entschlüsselt. Man könnte aber vermuten, dass eine langsame Änderung des Drucks eine ebenso langsame Kompensationsreaktion zur Folge hat. Aus diesem Grund könnte man die verzögerte Reaktion in unserer Studie als einen Hinweis auf eine Beteiligung von parakrinen Faktoren wie das atriales natriuretische Peptid (ANP) sehen. Im Gegensatz dazu steht die Bast'sche Klappe zwischen Utriculus und Ductus endolymphaticus, die vermutlich schneller als das ANP bei Überdruck einen Abfluss der Endolympe veranlasst. Eine aktuelle Studie von Luo et al [178] bekräftigt diese Vermutung. Nach Versuchen an Mäusen wurde angenommen, dass ANP einen hemmenden Effekt auf die Durchlässigkeit der epithelialen Natriumkanäle (ENaC) habe. Ein maximaler Effekt konnte 2 Stunden nach ANP-Gabe festgestellt werden. Der epithelialer Natriumkanal (ENaC) ist für die Regulierung des Natriumtransports über die Epithelien wichtig. ENaC ist an der Reduzierung von endolymphatischem Natrium und der Aufrechterhaltung einer kaliumreichen und natriumarmen Zusammensetzung in der Endolympe beteiligt. Eine Hemmung von ENaC durch ANP lässt die Natrium Konzentration der Endolympe ansteigen, was wiederum zu einem Anstieg des Flüssigkeitsvolumens im Endolymphraum führt und in einem endolymphatischen Hydrops endet.

Auffällig in unserer Studie war ferner, dass die Häufigkeit von MM-Episoden während des Beobachtungszeitraums der ersten 240 Tagen ab und anschließend wieder zu nahm (siehe Abbildung 6). Diese Tatsache ist wahrscheinlich teilweise auf einen Placeboeffekt zurückzuführen. Eine große prospektive randomisierte Placebo-kontrollierte Studie verglich eine mit Betahistin behandelte MM-Patientengruppe mit einer mit Placebo behandelten Gruppe. Beide Gruppen zeigten im Laufe der Zeit nach dem ersten Besuch im Tertiärem Behandlungszentrum eine ähnliche Häufigkeit von MM-Anfällen und eine ähnliche Verbesserung der Symptomatik [113]. Aus diesem Grund kann unsere Patientenpopulation im Nachhinein als eine mit Placebo behandelte Gruppe betrachtet werden.

Da unsere Studie nicht zur Aufklärung der pathologischen Prozesse bei MM dient, aber einen eindeutig signifikanten Zusammenhang zwischen einer Luftdruckzunahme und Auftreten von Schwindelattacken zeigt, könnte auf Basis unserer Studie mit der gewonnenen Erkenntnis ein Frühwarnsystem entwickelt werden, welches den MM Patienten über bevorstehende Schwindelattacken warnen könnte. Patienten könnten Aktivitäten besser planen und somit wesentlich an Lebensqualität gewinnen.

Dieses Frühwarnsystem könnte beispielsweise in Form einer App für das Smartphone oder in Kombination mit einer Smart Watch entwickelt werden, ähnlich wie eine Pollenflug-Vorhersage-App.

Das moderne Smartphone kann den genauen Standort (GPS Daten) jedes einzelnen Benutzers und die dazugehörigen Wetterbedingungen von der nächstgelegenen Wetterstation via Datenfernübertragung ermitteln. In der Frühwarn-App könnten diese Informationen verknüpft werden und dem Patienten Auskunft über die zu erwartenden Symptome geben und den Patienten bei der Risikoabschätzung (eventuell Ampelsystem) einer Schwindelattacke wesentlich unterstützen.

Diese App könnte gleichzeitig als digitaler Schwindelkalender dienen. Durch das regelmäßige automatische Messen der Smartphones könnten diese Daten

automatisch mit Hilfe der App auf dem Smartphone erfasst und gespeichert werden, wobei man sogar wesentlich weniger auf die Richtigkeit und unabhängiger von Compliance der Patienten angewiesen wäre als im Vergleich zu unserem analogem Schwindelkalender.

Moderne Smart Watches diverser Hersteller sind mittlerweile sogar fähig mithilfe ihrer Vielzahl an verbauter Sensorik eine stets zunehmende Reihe von Vitalwerten zu erfassen. Bereits heute können Werte angefangen vom Bewegungsprofil, Schlafrhythmus, Blutdruck, Herzfrequenz bis hin zum EKG gemessen und ausgewertet sowie gespeichert werden. So könnten eventuell auch diese oben genannten Vitalwerte, welche in unserer Studie nicht berücksichtigt wurden, aber von einem Smartphone und von der Smart Watch gemessen werden können, automatisch in die App erhoben werden und weitere Faktoren wie zum Beispiel das Körpergewicht, die Tageszeit des Schwindelbeginns, die Einnahme anderer Medikamenten, die Inzidenz an zusätzlichen Krankheiten und auch das Stadium der MM Erkrankung vom Patienten selbst eingegeben und deren Einfluss sofort ausgewertet werden. All diese Informationen, erfasst mit einem Smartphone und der dazugehörigen App, könnten der Vorhersagbarkeit und der präziseren Protokollierung von Schwindelanfällen dienen.

In Zukunft könnten bei neuem Erkenntnisgewinn von weiteren gesicherten Risikofaktoren, die ebenfalls die Erkrankung negativ beeinflussen und eine Schwindelattacke auslösen, diese als Parameter in dieselbe App integriert werden. Zusätzlich wird die moderne Technik immer mehr erweitert und optimiert, so dass zukünftig immer mehr Werte erfasst werden können. Durch diesen Gewinn an Informationen lassen sich dann die Qualität der Dokumentation und die Sensitivität der Vorhersagbarkeit stetig steigern. Der Leidensdruck und die Lebensbeeinträchtigung der Patienten würden deutlich abnehmen und gleichzeitig würde sich deren Lebensqualität spürbar verbessern.

All diese gesammelten Daten könnten, natürlich nur bei vorheriger Zustimmung des Nutzers und unter Beachtung der aktuellen Datenschutz Gesetzeslage, für

weitere Forschungszwecke von Morbus Menière zur Verfügung stehen und dazu beitragen, dass die Pathogenese der Erkrankung bald entschlüsselt wird.

## 8 Zusammenfassung

Die Untersuchungen unserer Studie ergaben einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Luftdruckanstieg und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer MM-Episode am Folgetag. Die Ergebnisse stützen die Vermutung, dass MM-Patienten eine verminderte Fähigkeit besitzen, die Druckhomöostase im Innenohr aufrechtzuerhalten, in unserem Fall bei steigendem Luftdruck. Ziel der nächsten Jahre wird es sein, diesen komplexen pathophysiologischen Mechanismus zur Entstehung des erhöhten Innenohrdrucks und des endolymphatischen Hydrops zu entschlüsseln und zur Verhinderung der Schwindelattacken beizutragen.

Da Morbus Menière bis heute eine Erkrankung unklarer Ätiologie ist, zielen diverse Therapieansätze momentan lediglich auf eine Vermeidung und Linderung der Symptomatik ab.

Auf Grundlage unserer Studienergebnissen könnte eine Art Frühwarnsystem entwickelt werden, welches MM-Patienten rechtzeitig ankündigt, wann die nächste MM-Episode beginnen könnte. Dadurch könnten diese Patienten wesentlich leichter ihre ansonsten spontan auftretenden Attacken einschätzen, ihre Angst davor reduzieren und individuelle Tagesabläufe sowie Aktivitäten vorausschauend für die nächsten Tage besser planen.

Dieses Frühwarnsystem könnte zum Beispiel in Form einer App für das Smartphone entwickelt werden, ähnlich wie eine Pollenflug-Vorhersage-App. Aktuelle Wetterdaten könnten bereits jetzt schon mit den Standortdaten der Person verknüpft werden und aktuelle Warnhinweise für den Beginn eines MM-Anfalls der Person via push Nachricht gegeben werden. So könnte der MM-Patient weltweit ortsunabhängig bei vorhandenen Wetterdaten sein individuelles Risiko in der App ablesen. Ferner wäre es möglich diese App jederzeit um

weitere Faktoren und Daten zu erweitern und somit mögliche Risiken für die Gesundheit zu verringern als auch die allgemeine Lebensqualität deutlich zu steigern.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Bouma, J.J., *A short history of human biometeorology*. Experientia, 1987. **43**(1): p. 2-6.
2. Mees, K., et al., *[Idiopathic hearing loss--dependent on the weather?]*. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg), 1987. **66**(5): p. 246-8.
3. Daikos, G.K., *History of medicine: our Hippocratic heritage*. Int J Antimicrob Agents, 2007. **29**(6): p. 617-20.
4. Hoppe, P., *Aspects of human biometeorology in past, present and future*. Int J Biometeorol, 1997. **40**(1): p. 19-23.
5. Bucher, K. and E. Wanka, *Das Problem der Wetterfühligkeit*. promet, 2007. **33**(3/4): p. 133-9.
6. Humboldt, A.v., *Kosmos. Entwurf einer physischen Weltbeschreibung*. 1845: Gotta'scher Verlag: Stuttgart, Tübingen. p. 340
7. Jericho, K., *International society of biometeorology*. Can Vet J, 1975. **16**(4): p. 101.
8. Weihe, W.H., *Review on the history of the International Society of Biometeorology*. Int J Biometeorol, 1997. **40**(1): p. 9-15.
9. Assmann, D., *[Historical survey and current status of bioclimatology.]*. Z Arztl Fortbild (Jena), 1962. **56**: p. 53-8.
10. Weihe, W.H., *In Memoriam Dr. Helmuth Brezowsky*. Int J Biometeorol, 1969. **13**(1): p. 1-2.
11. Bucher, K. and C. Haase, *Meteorotropy and medical-meteorological forecasts*. Experientia, 1993. **49**(9): p. 759-68.
12. Heigel, K., *Medizinmeteorologische Außenstelle Bad Tölz*. Promet, 1974. **4**(2): p. 4-5.
13. Brezowsky, H., *Meteorologische und biologische Analysen nach der Tölzer Arbeitsmethode*. Meteorol Rundsch, 1965. **18**(5): p. 132-143.
14. Blahak, F., T. Jenistova, and I. Divisova, *Changes of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma in relation to the passage of atmospheric fronts and environmental contamination*. Int J Biometeorol, 1992. **36**(3): p. 125-9.
15. Tupling, M.R. and E.J. Junet, *Meteorological triggering of acute glaucoma attacks*. Trans Ophthalmol Soc U K, 1977. **97**(1): p. 185-8.

16. Tupling, M.R. and E.J. Junet, [*The meteorological influence on cases of acute glaucoma in French-speaking Switzerland in the years 1971-1976 (author's transl)*]. Klin Monbl Augenheilkd, 1978. **172**(4): p. 561-5.
17. Bojic, L., et al., *Acute angle-closed glaucoma and meteorological factors in Split, Croatia*. Coll Antropol, 2001. **25 Suppl**: p. 105-9.
18. Robbins, L., *Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients*. Headache, 1994. **34**(4): p. 214-6.
19. Hoffmann, J., et al., *Weather sensitivity in migraineurs*. J Neurol, 2010.
20. Nayha, S., *Cold and the risk of cardiovascular diseases. A review*. Int J Circumpolar Health, 2002. **61**(4): p. 373-80.
21. Pell, J.P. and S.M. Cobbe, *Seasonal variations in coronary heart disease*. QJM, 1999. **92**(12): p. 689-96.
22. Enquselassie, F., et al., *Seasons, temperature and coronary disease*. Int J Epidemiol, 1993. **22**(4): p. 632-6.
23. Michelozzi, P. and M. De Sario, *Temperature changes and the risk of cardiac events*. BMJ, 2010. **341**: p. c3720.
24. Kolb, S., et al., *The short-term influence of weather on daily mortality in congestive heart failure*. Arch Environ Occup Health, 2007. **62**(4): p. 169-76.
25. Houdas, Y., G. Deklunder, and J.L. Lecroart, *Cold exposure and ischemic heart disease*. Int J Sports Med, 1992. **13 Suppl 1**: p. S179-81.
26. Herbert, I., E. Nolte, and T. Eichhorn, [*Weather status and incidence of idiopathic facial nerve paralyses, vestibular disorders, Meniere's attacks and sudden deafness*]. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg), 1987. **66**(5): p. 249-50.
27. Danielides, V., et al., *Weather conditions and sudden sensorineural hearing loss*. BMC Ear Nose Throat Disord, 2002. **2**(1): p. 2.
28. Preyer, S., [*Effect of weather on the incidence of sudden deafness*]. Laryngorhinootologie, 1996. **75**(8): p. 443-6.
29. Ruhenstroth-Bauer, G., et al., *Myocardial infarction and the weather: a significant positive correlation between the onset of heart infarct and 28 KHz atmospheric--a pilot study*. Clin Cardiol, 1985. **8**(3): p. 149-51.
30. Ruhenstroth-Bauer, G., et al., *Epilepsy and weather: a significant correlation between the onset of epileptic seizures and specific atmospheric--a pilot study*. Int J Biometeorol, 1984. **28**(4): p. 333-40.



31. Jacobi, E., O. Richter, and G. Kruskemper, *Stimulated VLF-fields as a risk factor of thrombosis*. Int J Biometeorol, 1981. **25**(2): p. 133-42.
32. Baumer, H. and J. Eichmeier, *Relationship between the pulse rate of amtospherics and the diffusion time of ions in gelatin films*. Int J Biometeorol, 1980. **24**(3): p. 271-6.
33. Radtke, M.A., et al., *How do regional factors influence psoriasis patient care in Germany?* J Dtsch Dermatol Ges, 2010. **8**(7): p. 516-24.
34. Augustin, J., et al., *Does climate change affect the incidence of skin and allergic diseases in Germany?* J Dtsch Dermatol Ges, 2008. **6**(8): p. 632-8.
35. Baier, G. and I. Ott, *[Surgical therapy in Meniere's disease. Historical development and today's state of the art]*. HNO, 2008. **56**(5): p. 553-64; quiz 565-6.
36. Beasley, N.J. and N.S. Jones, *Meniere's disease: evolution of a definition*. J Laryngol Otol, 1996. **110**(12): p. 1107-13.
37. Baloh, R.W., *Prosper Meniere and his disease*. Arch Neurol, 2001. **58**(7): p. 1151-6.
38. Sajjadi, H. and M.M. Paparella, *Meniere's disease*. Lancet, 2008. **372**(9636): p. 406-14.
39. Thorp, M.A. and A.L. James, *Prosper Meniere*. Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2137-9.
40. Jay, V., *Prosper Meniere*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(2): p. 192-3.
41. Hallpike, C.S. and H. Cairns, *Observations on the pathology of Menière's syndrome*. J Laryngol Otol, 1938. **53**: p. 625-655.
42. Yamakawa, K., *Über pathologische Veränderungen bei einem Menière-Kranken*. J Otolaryngol Soc Jap, 1938. **4**: p. 2310-2312.
43. Gurkov, R., et al., *In vivo visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: correlation with audiovestibular function*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2011. **268**(12): p. 1743-8.
44. Woodworth, B.A., P.C. Fitzpatrick, and G.J. Gianoli, *Meniere's disease*. J La State Med Soc, 2000. **152**(7): p. 314-9.
45. Haid, C.T., et al., *Clinical survey of Meniere's disease: 574 cases*. Acta Otolaryngol Suppl, 1995. **520 Pt 2**: p. 251-5.

46. Minor, L.B., D.A. Schessel, and J.P. Carey, *Meniere's disease*. Curr Opin Neurol, 2004. **17**(1): p. 9-16.
47. Morgenstern, C., *[Pathophysiology, clinical aspects and conservative therapy of Meniere disease]*. Arch Otorhinolaryngol Suppl, 1985. **1**: p. 1-66.
48. Morgenstern, C., *[Meniere's disease]*. HNO, 1994. **42**(7): p. 446.
49. Dohlmann, G.F., *On the mechanism of the Meniere attack*. Arch Otorhinolaryngol, 1976. **212**(4): p. 301-7.
50. Jahnke, K., *Stadiengerechte Therapie der Menièreschen Krankheit*. Dtsch Arztebl 1994. **91**: p. 428-434.
51. Schaaf, H., et al., *[Is recurrent loss of low frequency tone perception--without vertigo--a precursor of Meniere disease?]*. HNO, 2001. **49**(7): p. 543-7.
52. Pyykko, I., et al., *Meniere's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops*. BMJ Open, 2013. **3**(2).
53. Alexander, T.H. and J.P. Harris, *Current epidemiology of Meniere's syndrome*. Otolaryngol Clin North Am, 2010. **43**(5): p. 965-70.
54. Harris, J.P. and T.H. Alexander, *Current-day prevalence of Meniere's syndrome*. Audiol Neurotol, 2010. **15**(5): p. 318-22.
55. Havia, M., E. Kentala, and I. Pyykko, *Prevalence of Meniere's disease in general population of Southern Finland*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. **133**(5): p. 762-8.
56. Hamid, M.A., *Meniere's disease*. Pract Neurol, 2009. **9**(3): p. 157-62.
57. Paparella, M.M., *The cause (multifactorial inheritance) and pathogenesis (endolymphatic malabsorption) of Meniere's disease and its symptoms (mechanical and chemical)*. Acta Otolaryngol, 1985. **99**(3-4): p. 445-51.
58. Stahle, J., C. Stahle, and I.K. Arenberg, *Incidence of Meniere's disease*. Arch Otolaryngol, 1978. **104**(2): p. 99-102.
59. Meyerhoff, W.L., M.M. Paparella, and D. Shea, *Meniere's disease in children*. Laryngoscope, 1978. **88**(9 Pt 1): p. 1504-11.
60. Sajjadi, H., M.M. Paparella, and T. Williams, *Endolymphatic sac enhancement surgery in elderly patients with Meniere's disease*. Ear Nose Throat J, 1998. **77**(12): p. 975-82.

61. Bernstein, J.M., *Occurrence of episodic vertigo and hearing loss in families*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1965. **74**(4): p. 1011-21.
62. Caparosa, R.J., *Medical treatment for Meniere's disease*. Laryngoscope, 1963. **73**: p. 666-72.
63. Nsamba, C., *A comparative study of the aetiology of vertigo in the African*. J Laryngol Otol, 1972. **86**(9): p. 917-25.
64. Boles, R., et al., *Conservative management of Meniere's disease: Furstenberg regimen revisited*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1975. **84**(4 Pt 1): p. 513-7.
65. House, J.W., et al., *Meniere's disease: prevalence of contralateral ear involvement*. Otol Neurotol, 2006. **27**(3): p. 355-61.
66. Wittner, S., *Diagnosis and treatment Meniere's disease*. JAAPA, 2006. **19**(5): p. 34-9.
67. *Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease*. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. Otolaryngol Head Neck Surg, 1995. **113**(3): p. 181-5.
68. Strutz, J., *Morbus Ménière*, in *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*, J. Strutz and W. Mann, Editors. 2001, Thieme: Stuttgart, New York. p. 317-318.
69. Knox, G.W. and A. McPherson, *Meniere's disease: differential diagnosis and treatment*. Am Fam Physician, 1997. **55**(4): p. 1185-90, 1193-4.
70. Lopez-Escamez, J.A., et al., *Diagnostic criteria for Meniere's disease*. J Vestib Res, 2015. **25**(1): p. 1-7.
71. Gurkov, R. and J. Hornibrook, *On the classification of hydropic ear disease (Meniere's disease)*. HNO, 2018. **66**(6): p. 455-463.
72. Gurkov, R., *[On the diagnosis of Meniere's disease : Discussion of the new criteria]*. HNO, 2017. **65**(11): p. 877-882.
73. Gurkov, R., et al., *Clinical manifestations of hydropic ear disease (Meniere's)*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019. **276**(1): p. 27-40.
74. Gurkov, R., *Meniere and Friends: Imaging and Classification of Hydropic Ear Disease*. Otol Neurotol, 2017. **38**(10): p. e539-e544.
75. Gurkov, R., et al., *What is Meniere's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops*. J Neurol, 2016. **263** Suppl 1: p. S71-81.

76. Ge, X. and J.J. Shea, Jr., *Transtympanic electrocochleography: a 10-year experience*. Otol Neurotol, 2002. **23**(5): p. 799-805.
77. Conlon, B.J. and W.P. Gibson, *Electrocochleography in the diagnosis of Meniere's disease*. Acta Otolaryngol, 2000. **120**(4): p. 480-3.
78. Klockhoff, I. and U. Lindblom, *Glycerol test in Meniere's disease*. Acta Otolaryngol, 1966: p. Suppl 224:449+.
79. Mrowinski, D., et al., *Diagnosis of endolymphatic hydrops by low-frequency masking*. Audiol Neurotol, 1996. **1**(2): p. 125-34.
80. Lehnhardt, E. and D. Mrowinski, *Überschwellige Diagnostik*, in *Praxis der Audiometrie*, E. Lehnhardt and R. Laszig, Editors. 2001, Thieme: Stuttgart, New York. p. 72.
81. Harris, F.P. and R. Probst, *Transiently evoked otoacoustic emissions in patients with Meniere's disease*. Acta Otolaryngol, 1992. **112**(1): p. 36-44.
82. van Huffelen, W.M., N.J. Mateijssen, and H.P. Wit, *Classification of patients with Meniere's disease using otoacoustic emissions*. Audiol Neurotol, 1998. **3**(6): p. 419-30.
83. Nubel, K., et al., *[Diagnosis of endolymphatic hydrops with low tone masked otoacoustic emissions]*. Laryngorhinootologie, 1995. **74**(11): p. 651-6.
84. de Kleine, E., et al., *Evoked otoacoustic emissions in patients with Meniere's disease*. Otol Neurotol, 2002. **23**(4): p. 510-6.
85. Hirschfelder, A., et al., *[Diagnosis of endolymphatic hydrops using low frequency modulated distortion product otoacoustic emissions]*. HNO, 2005. **53**(7): p. 612-7.
86. Egami, N., et al., *The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in patients with Meniere's disease*. J Vestib Res, 2013. **23**(4-5): p. 249-57.
87. Kim, M.B., et al., *Clinical Value of Vestibular Evoked Myogenic Potential in Assessing the Stage and Predicting the Hearing Results in Meniere's Disease*. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2013. **6**(2): p. 57-62.
88. Welgampola, M.S. and J.G. Colebatch, *Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials*. Neurology, 2005. **64**(10): p. 1682-8.
89. Jerin, C., et al., *Ocular vestibular evoked myogenic potential frequency tuning in certain Meniere's disease*. Hear Res, 2014. **310**: p. 54-9.

90. Maxwell, R., C. Jerin, and R. Gurkov, *The Effect of Elevated Intracranial Pressure on Frequency Tuning of Air-Conducted Ocular Vestibular Myogenic Potentials in Meniere's Disease Patients*. Otol Neurotol, 2017. **38**(6): p. 916-920.
91. Jerin, C. and R. Gurkov, *Posture-induced changes of ocular vestibular evoked myogenic potentials suggest a modulation by intracranial pressure*. Exp Brain Res, 2014. **232**(7): p. 2273-9.
92. Maxwell, R., C. Jerin, and R. Gurkov, *Utilisation of multi-frequency VEMPs improves diagnostic accuracy for Meniere's disease*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017. **274**(1): p. 85-93.
93. Gurkov, R., et al., *In vivo visualized endolymphatic hydrops and inner ear functions in patients with electrocochleographically confirmed Meniere's disease*. Otol Neurotol, 2012. **33**(6): p. 1040-5.
94. Jerin C, et al., *Endolymphatic Hydrops in a Patient with a Small Vestibular Schwannoma Suggests a Peripheral Origin of Vertigo*. Austin J Radiol, 2015. **2**(6): p. 1033.
95. Volgger, V., et al., *Hydropic inner ear disease of the vestibular type*. HNO, 2016. **64**(9): p. 676-9.
96. Jerin, C., et al., *Clinical features of delayed endolymphatic hydrops and intralabyrinthine schwannoma : An imaging-confirmed comparative case series. German version*. HNO, 2016. **64**(12): p. 911-916.
97. Gürkov, R., et al., *Hydropic ear disease—Translation of imaging into clinical practice: Clinical image case*. Clinical and Translational Neuroscience, 2018. **2**(1).
98. Naganawa, S., et al., *Three-dimensional visualization of endolymphatic hydrops after intravenous administration of single-dose gadodiamide*. Magn Reson Med Sci, 2013. **12**(2): p. 147-51.
99. Gurkov, R., et al., *Herniation of the membranous labyrinth into the horizontal semicircular canal is correlated with impaired caloric response in Meniere's disease*. Otol Neurotol, 2012. **33**(8): p. 1375-9.
100. Gurkov, R., et al., *Endolymphatic hydrops in the horizontal semicircular canal: a morphologic correlate for canal paresis in Meniere's disease*. Laryngoscope, 2013. **123**(2): p. 503-6.
101. Gurkov, R., et al., *MR volumetric assessment of endolymphatic hydrops*. Eur Radiol, 2015. **25**(2): p. 585-95.

102. Jerin, C., et al., *Longitudinal assessment of endolymphatic hydrops with contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the labyrinth*. Otol Neurotol, 2014. **35**(5): p. 880-3.
103. Jerin, C., et al., *Relationship Between the Extent of Endolymphatic Hydrops and the Severity and Fluctuation of Audiovestibular Symptoms in Patients With Meniere's Disease and MRI Evidence of Hydrops*. Otol Neurotol, 2018. **39**(2): p. e123-e130.
104. da Costa, S.S., L.C. de Sousa, and M.R. Piza, *Meniere's disease: overview, epidemiology, and natural history*. Otolaryngol Clin North Am, 2002. **35**(3): p. 455-95.
105. Wackym, P.A. and I. Sando, *Molecular and cellular pathology of Meniere's disease*. Otolaryngol Clin North Am, 1997. **30**(6): p. 947-60.
106. Lehnhardt, E. and T. Janssen, *Physiologie und Pathophysiologie des Innenohres*, in *Praxis der Audiometrie*, E. Lehnhardt and R. Laszig, Editors. 2001, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 41-52.
107. Nakashima, T., et al., *Effects of round window membrane rupture on cochlear blood flow and inner ear pressures*. Acta Otolaryngol Suppl, 1989. **457**: p. 129-32.
108. Horner, K.C., *Old theme and new reflections: hearing impairment associated with endolymphatic hydrops*. Hear Res, 1991. **52**(1): p. 147-56.
109. Arnold, W., *[Physiopathology and clinical aspects of Meniere's disease]*. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg), 1981. **60**(12): p. 601-8.
110. Coelho, D.H. and A.K. Lalwani, *Medical management of Meniere's disease*. Laryngoscope, 2008. **118**(6): p. 1099-108.
111. Schaaf, H. and H. Holtmann, *[Management of the patient with Meniere's disease. Clear diagnosis but vertigo-provoking perspective]*. HNO, 2005. **53**(10): p. 889-94.
112. Ihler, F., et al., *Betahistine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in guinea pigs in vivo*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e39086.
113. Adrion, C., et al., *Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial)*. BMJ, 2016. **352**: p. h6816.

114. Gurkov, R., et al., *Effect of standard-dose Betahistine on endolymphatic hydrops: an MRI pilot study*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013. **270**(4): p. 1231-5.
115. Gates, G.A., *Treatment of Meniere's disease with the low-pressure pulse generator (Meniett device)*. Expert Rev Med Devices, 2005. **2**(5): p. 533-7.
116. Plontke, S., *[Recent aspects in Meniere's disease]*. HNO, 2007. **55**(1): p. 12-4.
117. Thomsen, J.C., et al., *[Local overpressure treatment reduces vestibular symptoms in patients with Meniere's disease--secondary publication. A clinically randomised multicenter double-blind placebo-controlled study]*. Ugeskr Laeger, 2006. **168**(4): p. 378-80.
118. Gurkov, R., et al., *Effect of transtympanic low-pressure therapy in patients with unilateral Meniere's disease unresponsive to betahistine: a randomised, placebo-controlled, double-blinded, clinical trial*. J Laryngol Otol, 2012. **126**(4): p. 356-62.
119. Van de Heyning, P.H., F. Wuyts, and A. Boudewyns, *Surgical treatment of Meniere's disease*. Curr Opin Neurol, 2005. **18**(1): p. 23-8.
120. Portmann, G., *The saccus endolymphaticus and an operation for draining the same for the relief of vertigo*. 1927. J Laryngol Otol, 1991. **105**(12): p. 1109-12.
121. Portmann, G., *The Saccus Endolymphaticus and an Operation for Draining for the Relief of Vertigo*. Proc R Soc Med, 1927. **20**(12): p. 1862-7.
122. Bretlau, P., et al., *Placebo effect in surgery for Meniere's disease: nine-year follow-up*. Am J Otol, 1989. **10**(4): p. 259-61.
123. Welling, D.B. and H.N. Nagaraja, *Endolymphatic mastoid shunt: a reevaluation of efficacy*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. **122**(3): p. 340-5.
124. Welling, D.B., et al., *The effect of endolymphatic sac excision in Meniere disease*. Am J Otol, 1996. **17**(2): p. 278-82.
125. Saliba, I., et al., *Endolymphatic duct blockage: a randomized controlled trial of a novel surgical technique for Meniere's disease treatment*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015. **152**(1): p. 122-9.
126. Schwager, K., et al., *Revision surgery after saccotomy for Meniere's disease: does it make sense?* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2002. **259**(5): p. 239-42.

127. Parnes, L.S. and D. Riddell, *Irritative spontaneous nystagmus following intratympanic gentamicin for Meniere's disease*. Laryngoscope, 1993. **103**(7): p. 745-9.
128. Lautermann, J., J. Schacht, and K. Jahnke, *[Aminoglycoside toxicity. Pathomechanisms, clinical management and means of prevention]*. HNO, 2003. **51**(4): p. 344-51; quiz 352.
129. Quaranta, A., et al., *Intratympanic therapy for Meniere's disease: effect of administration of low concentration of gentamicin*. Acta Otolaryngol, 2001. **121**(3): p. 387-92.
130. Lange, G., W. Mann, and J. Maurer, *[Intratympanic interval therapy of Meniere disease with gentamicin with preserving cochlear function]*. HNO, 2003. **51**(11): p. 898-902.
131. Cohen-Kerem, R., et al., *Intratympanic gentamicin for Meniere's disease: a meta-analysis*. Laryngoscope, 2004. **114**(12): p. 2085-91.
132. Hoffmann, F., C. Beck, and S. Stratulat, *[Subablative gentamycin therapy in Meniere's disease]*. HNO, 1993. **41**(6): p. 296-300.
133. Lange, G., J. Maurer, and W. Mann, *Long-term results after interval therapy with intratympanic gentamicin for Meniere's disease*. Laryngoscope, 2004. **114**(1): p. 102-5.
134. Banerjee, A.S. and I.J. Johnson, *Intratympanic gentamicin for Meniere's disease: effect on quality of life as assessed by Glasgow benefit inventory*. J Laryngol Otol, 2006. **120**(10): p. 827-31.
135. Helms, J., *[Surgical therapy of Meniere disease]*. Arch Otorhinolaryngol Suppl, 1985. **1**: p. 67-118.
136. Schmerber, S., et al., *Vestibular neurectomy vs. chemical labyrinthectomy in the treatment of disabling Meniere's disease: a long-term comparative study*. Auris Nasus Larynx, 2009. **36**(4): p. 400-5.
137. Colletti, V., M. Carner, and L. Colletti, *Auditory results after vestibular nerve section and intratympanic gentamicin for Meniere's disease*. Otol Neurotol, 2007. **28**(2): p. 145-51.
138. Thirlwall, A.S. and S. Kundu, *Diuretics for Meniere's disease or syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. CD003599.
139. van Sonsbeek, S., B. Pullens, and P.P. van Benthem, *Positive pressure therapy for Meniere's disease or syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(3): p. CD008419.



140. Pullens, B., H.P. Verschuur, and P.P. van Benthem, *Surgery for Meniere's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(2): p. CD005395.
141. Pullens, B. and P.P. van Benthem, *Intratympanic gentamicin for Meniere's disease or syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(3): p. CD008234.
142. Lippert, H., *Kopf*, in *Lehrbuch Anatomie*. 2000, Urban & Fischer Verlag: München, Jena. p. 518-524.
143. Boenninghaus, H.-G. and T. Lenarz, *Innenohr in Hals-Nasen-Ohrenheilkunde für Studierende der Medizin*. 2001, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York. p. 24-31.
144. Wangemann, P., *Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential*. J Physiol, 2006. **576**(Pt 1): p. 11-21.
145. Oestreicher, E., *Ohr*, in *HNO, Augenheilkunde, Dermatologie und Urologie für Pflegeberufe*, E. Oestreicher, et al., Editors. 2003, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 4-7.
146. Strutz, J., Lindenberger, M., *Innenohr in Praxis der HNO- Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*, J. Strutz, Mann, W., Editor. 2010, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 15-19.
147. Gleich, O., J. Strutz, and K. Schmid, *[Endolymph homeostasis and Meniere's disease: fundamentals, pathological changes, aminoglycosides]*. HNO, 2008. **56**(12): p. 1243-52.
148. Wangemann, P., *Comparison of ion transport mechanisms between vestibular dark cells and strial marginal cells*. Hear Res, 1995. **90**(1-2): p. 149-57.
149. Hanicke, O., *[Etiology and pathogenesis of Meniere's disease in association with meteorotropic processes]*. HNO, 1968. **16**(10): p. 298-302.
150. Mizukoshi, K., et al., *Influence of a cold front upon the onset of Meniere's disease in Toyama, Japan*. Acta Otolaryngol Suppl, 1995. **520 Pt 2**: p. 412-4.
151. Densert, O., et al., *Immediate restoration of basal sensorineural hearing (Mb Meniere) using a pressure chamber*. Acta Otolaryngol, 1975. **80**(1-2): p. 93-100.

152. Maier, W., et al., *[Effects of a change in environmental pressure on spontaneous nystagmus in patients with cochleovestibular diseases]*. Laryngorhinootologie, 1993. **72**(5): p. 236-41.
153. Odkvist, L.M., et al., *Effects of middle ear pressure changes on clinical symptoms in patients with Meniere's disease--a clinical multicentre placebo-controlled study*. Acta Otolaryngol Suppl, 2000. **543**: p. 99-101.
154. Levy, D., et al., *Direct demonstration of gas diffusion into the middle ear*. Acta Otolaryngol, 1995. **115**(2): p. 276-8.
155. Ivarsson, A. and K. Pedersen, *Volume-pressure properties of round and oval windows. A quantitative study on human temporal bone*. Acta Otolaryngol, 1977. **84**(1-2): p. 38-43.
156. Wit, H.P., R.A. Feijen, and F.W. Albers, *Cochlear aqueduct flow resistance is not constant during evoked inner ear pressure change in the guinea pig*. Hear Res, 2003. **175**(1-2): p. 190-9.
157. Carlborg, B.I., et al., *Pressure transfer between the perilymph and the cerebrospinal fluid compartments in cats*. Am J Otol, 1992. **13**(1): p. 41-8.
158. Carlborg, B.I. and J.C. Farmer, Jr., *Transmission of cerebrospinal fluid pressure via the cochlear aqueduct and endolymphatic sac*. Am J Otolaryngol, 1983. **4**(4): p. 273-82.
159. Westhofen, M., *[Meniere's disease : evidence and controversies]*. HNO, 2009. **57**(5): p. 446-54.
160. Brown, D.H., J.A. McClure, and Z. Downar-Zapolski, *The membrane rupture theory of Meniere's disease--is it valid?* Laryngoscope, 1988. **98**(6 Pt 1): p. 599-601.
161. Tonndorf, J., *Mechanical causes of fluctuant hearing loss*. Otolaryngol Clin North Am, 1975. **8**(2): p. 303-11.
162. Mancini, F., et al., *History of Meniere's disease and its clinical presentation*. Otolaryngol Clin North Am, 2002. **35**(3): p. 565-80.
163. Salt, A.N. and H. Rask-Andersen, *Responses of the endolymphatic sac to perilymphatic injections and withdrawals: evidence for the presence of a one-way valve*. Hear Res, 2004. **191**(1-2): p. 90-100.
164. Monsanto, R.D., et al., *A three-dimensional analysis of the endolymph drainage system in Meniere disease*. Laryngoscope, 2016.

165. Hofman, R., et al., *Morphology and function of Bast's valve: additional insight in its functioning using 3D-reconstruction*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2008. **265**(2): p. 153-7.
166. Schuknecht, H.F. and A.A. Belal, *The utrículo-endolymphatic valve: its functional significance*. J Laryngol Otol, 1975. **89**(10): p. 985-96.
167. Zechner, G., *[Innerearhydrops a result of disturbed endolymphcirculation (author's transl)]*. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg), 1980. **59**(12): p. 829-33.
168. Yeh, T.H., et al., *A cationic nonselective stretch-activated channel in the Reissner's membrane of the guinea pig cochlea*. Am J Physiol, 1998. **274**(3 Pt 1): p. C566-76.
169. Yeh, T.H., et al., *Stretch-activated nonselective cation, Cl<sup>-</sup> and K<sup>+</sup> channels in apical membrane of epithelial cells of Reissner's membrane*. Hear Res, 1997. **109**(1-2): p. 1-10.
170. Gates, G.A., et al., *Meniett clinical trial: long-term follow-up*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. **132**(12): p. 1311-6.
171. Zhang, S.L., et al., *Meniett Therapy for Meniere's Disease: An Updated Meta-analysis*. Otol Neurotol, 2016. **37**(3): p. 290-8.
172. Cleveland, W.S., E. Grosse, and W.M. Shyu, *Local regression models*, in *Statistical Models in S*, J.M. Chambers and T.J. Hastie, Editors. 1992, Wadsworth & Brooks/Cole.
173. R Core Team, *A Language and Environment for Statistical Computing*. 2014, R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria.
174. Celestino, D., et al., *Seasonal recurrence of acute episodes of Meniere's disease*. Acta Otorhinolaryngol Belg, 1987. **41**(6): p. 951-7.
175. Wladislavosky-Waserman, P., et al., *Meniere's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, Mn, 1951-1980*. Laryngoscope, 1984. **94**(8): p. 1098-102.
176. Carlborg, B., B. Densert, and O. Densert, *Functional patency of the cochlear aqueduct*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1982. **91**(2 Pt 1): p. 209-15.
177. Nishihara, S., K. Gyo, and N. Yanagihara, *Transmission of change in the atmospheric pressure of the external ear to the perilymph*. Am J Otol, 1992. **13**(4): p. 364-8.
178. Luo, Y., et al., *Atrial natriuretic peptide reduces the alpha-subunit of the epithelial sodium channel mRNA expression in the mouse stria vascularis*. Biomed Rep, 2015. **3**(2): p. 159-162.

## 10 Abkürzungsverzeichnis

°C – Grad Celsius

ACF – Autocorrelation function (Autokorrelationsfunktion)

ANP - Atriales natriuretisches Peptid

App – Application software (Anwendungssoftware)

CI – Confidence Interval (Konfidenzintervall)

cVEMP – zervikal vestibulär evozierte myogene Potentiale

d – days (Tage)

dB – Dezibel

ECoG – Elektrocochleographie

EKG – Elektrokardiographie

ENaC - epithelialer Natriumkanal

GPS – Global Positioning System (globales Positionsbestimmungssystem)

hPa – Hektopascal

km – Kilometer

LEIM – locally enhanced inner ear MRI (lokal verstärktes Innenohr MRT)

M – Morbus

max – maximum

MD – Morbus Disease

mg – Milligramm

min – minimum

MM - Morbus Menière

mm – Millimeter

mM – Millimol

MRT – Magnetresonanztomographie

n – Anzahl

NPV – Negative Predictive Value (Negativer Vorhersagewert)

OAE - Otoakustische Emissionen

OR – Odds Ratios

oVEMP – vestibulär evozierte myogene Potentiale des Auges

PPV – Positive Predictive Value (Positiver Vorhersagewert)

SA – „stretch-activated“ Kanäle

SD – standard deviation (Standardabweichung)

SENS – Sensitivity (Sensitivität)

SPEC – Specificity (Spezifität)

VEMP – vestibulär evozierte myogene Potenziale

yrs – years (Jahre)

µl – Mikroliter

## 11 Anhang

### 11.1 Schwindelkalender

#### Schwindelkalender

---

(großes Patientenetikett)

Liebe Patientin, lieber Patient,

dieser Kalender dient der genauen Erfassung Ihrer Schwindelsymptome. Hier sollen Sie jeden Tag einen Eintrag machen. Damit wir den Verlauf Ihrer Therapie gut beurteilen können, benötigen wir Ihre Angaben zu Ihrem **Schwindel** (S) und zu Ihrer **Aktivität** (A).

Bitte wählen Sie täglich aus den beiden folgenden Listen jeweils die Aussage, die diesen Tag am zutreffendsten beschreibt, und tragen Sie die beiden passenden Ziffern in die Zeile dieses Tages im Kalender ein.

#### Schwindel:

- 0) kein Schwindel
- 1) schwacher Schwindelanfall
- 2) mittelstarke Schwindelanfälle länger als 20 Minuten
- 3) schwere Schwindelanfälle, die länger als eine Stunde dauern oder die mit Übelkeit oder Erbrechen verbunden sind
- 4) der schlimmste je erlebte Schwindelanfall

**Aktivität:**

- 0) keine Einschränkung der Aktivität
- 1) geringe Einschränkung der Aktivität, ohne einen geplanten Termin abzusagen
- 2) mäßige Einschränkung der Aktivität, ohne einen geplanten Termin abzusagen
- 3) zuhause bleiben müssen, den Arbeitsplatz verlassen müssen oder einen geplanten Termin absagen
- 4) im Bett bleiben müssen oder weitgehend außer Gefecht gesetzt sein während des Tages

(kleines Patientenetikett)

**Mai 2006**

<b>Datum</b>	<b>Schwindel</b>	<b>Aktivität</b>
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
...		
29		
30		
31		

## 11.2 Sensitivitätsanalysen

**Tabelle A: Ergebnisse der generalized linear mixed models – Definition Anfallstag als ein Tag mit einer Intensität von eins oder höher**

	<i>Model 1</i>		<i>Model 2</i>		<i>Model 3</i>		<i>Model 4</i>		<i>Model 5</i>		<i>Model 6</i>	
	<i>Unconditional</i>		<i>Linear</i>		<i>Quadratic</i>		<i>Age/Gender</i>		<i>Meteorological</i>		<i>Best Model</i>	
	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val
<b>Fixed Effects</b>												
Time in years (linear)			0.5323	< 0.0001	0.4483	0.0330	0.4594	0.0387	0.4601	0.0391	0.4600	0.0390
Time in years <sup>2</sup> (quadratic)					1.1502	0.6207	1.1352	0.6536	1.1332	0.6583	1.1336	0.6574
Age in years							0.9825	0.0331	0.9827	0.0351	0.9827	0.0341
Female							0.9407	0.8050				
Diff Pressure <sub>0</sub> in hPa									0.9963	0.4477		
Diff Pressure <sub>1</sub> in hPa									1.0052	0.3069	1.0024	0.5919
Diff Pressure <sub>2</sub> in hPa									0.9929	0.1646		
Diff Pressure <sub>3</sub> in hPa									0.9996	0.9352		
<b>Variance of Random Effect</b>												
Intercept	0.6137		0.6482		0.6468		0.5485		0.5508		0.5493	
<b>AIC</b>	4182.5		4165.9		4167.7		4167.5		4170.9		4167.3	
<b>BIC</b>	4196.5		4186.0		4195.8		4209.6		4234.1		4209.4	

**Tabelle B: Ergebnisse der generalized linear mixed models – Definition Anfallstag als ein Tag mit einer Intensität von drei oder höher**

	<i>Model 1</i>		<i>Model 2</i>		<i>Model 3</i>		<i>Model 4</i>		<i>Model 5</i>		<i>Model 6</i>	
	<i>Unconditional</i>		<i>Linear</i>		<i>Quadratic</i>		<i>Age/Gender</i>		<i>Meteorological</i>		<i>Best Model</i>	
	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val
<b>Fixed Effects</b>												
Time in years (linear)			0.5036	< 0.0001	0.2103	< 0.0001	0.2153	< 0.0001	0.2156	< 0.0001	0.2161	< 0.0001
Time in years <sup>2</sup> (quadratic)					1.8959	0.0056	1.8791	0.0064	1.8736	0.0067	1.8688	0.0068
Age in years							0.9741	0.0061	0.9748	0.0069	0.9749	0.0070
Female							0.8556	0.6110				
Diff Pressure <sub>0</sub> in hPa									0.9978	0.7089		
Diff Pressure <sub>1</sub> in hPa									1.0114	0.0591	1.0093	0.0775
Diff Pressure <sub>2</sub> in hPa									0.9927	0.2195		
Diff Pressure <sub>3</sub> in hPa									0.9983	0.7641		
<b>Variance of Random Effect</b>												
Intercept	1.1761		1.1883		1.1628		0.9795		0.9793		0.9769	
<b>AIC</b>	3340.1		3325.2		3320.4		3317.4		3318.7		3314.6	
<b>BIC</b>	3355.0		3347.6		3350.3		3362.2		3385.9		3359.5	



**Tabelle C: Ergebnisse der generalized linear mixed models - Definition Anfallstag als ein Tag mit einer Intensität von vier oder höher**

	<i>Model 1</i>		<i>Model 2</i>		<i>Model 3</i>		<i>Model 4</i>		<i>Model 5</i>		<i>Model 6</i>	
	<i>Unconditional</i>		<i>Linear</i>		<i>Quadratic</i>		<i>Age/Gender</i>		<i>Meteorological Model</i>		<i>Best Model</i>	
	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val	OR	p-val
<b>Fixed Effects</b>												
Time in years (linear)			0.9301	0.814	1.3825	0.7038	1.4588	0.6583	1.4791	0.6482	1.4628	0.6561
Time in years <sup>2</sup> (quadratic)					0.7529	0.6193	0.7286	0.5803	0.7199	0.5691	0.7282	0.5796
Age in years							0.9665	0.0666	0.9666	0.0579	0.966	0.0576
Female							1.0754	0.9033				
Diff Pressure <sub>0</sub> in hPa									0.9844	0.1724		
Diff Pressure <sub>1</sub> in hPa									0.9939	0.6299	1.0034	0.7487
Diff Pressure <sub>2</sub> in hPa									1.0210	0.0861		
Diff Pressure <sub>3</sub> in hPa									0.9671	0.0036		
<b>Variance of Random Effect</b>												
Intercept	2.7084		2.7059		2.7192		2.4769		2.3843		2.4878	
<b>AIC</b>	1003.7		1005.7		1007.4		1007.7		1002.2		1007.7	
<b>BIC</b>	1018.8		1028.3		1037.6		1053.0		1070.2		1052.9	

**Tabelle D: Individuelle Diagnosestatistik: Sensitivität (SENS), Spezifität (SPEC), Positiver Vorhersagewert (PPV), Negativer Vorhersagewert (NPV) für die Qualität der Luftdruckänderung als Frühwarnsystem für jeden einzelnen der 56 Patienten zusammen mit der Anzahl von MM-Episoden**

Patient	SENS	SPEC	PPV	NPV	MD Episodes
1	66.7%	52.0%	7.8%	96.2%	9
2	52.6%	56.0%	9.5%	93.1%	19
3	72.7%	57.9%	8.3%	97.6%	11
4	66.7%	76.9%	40.0%	90.9%	3
5	22.2%	56.5%	1.5%	96.0%	9
6	66.7%	56.8%	2.1%	99.2%	6
7	66.7%	55.4%	2.6%	98.9%	3
8	57.1%	56.8%	4.1%	97.6%	14
9	52.2%	57.5%	13.2%	90.7%	23
10	25.0%	61.2%	1.5%	97.2%	4
11	42.9%	56.3%	3.8%	96.1%	14
12	37.5%	62.5%	11.8%	88.2%	16
13	42.9%	57.0%	12.3%	87.6%	21
14	33.3%	55.7%	6.1%	90.7%	15
15	50.0%	58.3%	4.8%	96.6%	4
16	50.0%	56.1%	1.0%	99.2%	4
17	75.0%	54.7%	4.6%	98.7%	8
18	33.3%	52.4%	1.0%	98.2%	3

19	50.0%	55.5%	11.5%	90.6%	20
20	0%	58.3%	0%	98.9%	1
21	45.0%	50.8%	4.6%	94.6%	20
22	80.0%	55.6%	4.4%	99.1%	5
23	66.7%	53.1%	9.3%	95.7%	15
24	55.0%	51.2%	13.2%	89.4%	60
25	100%	49.6%	0.8%	100%	1
26	48.4%	49.6%	7.8%	91.6%	31
27	66.7%	44.9%	11.6%	92.5%	15
28	47.2%	49.6%	12.1%	86.5%	36
29	-	49.5%	-	-	0
30	50.0%	48.5%	13.6%	85.7%	16
31	55.6%	50.0%	2.9%	97.6%	9
32	-	50.0%	-	-	0
33	66.7%	75.0%	33.3%	92.3%	3
34	50.0%	50.2%	0.6%	99.4%	2
35	50.0%	44.1%	10.8%	86.7%	8
36	57.1%	51.0%	5.3%	96.2%	7
37	50.0%	42.0%	9.4%	87.5%	6
38	61.1%	53.8%	8.2%	95.3%	18
39	100%	51.6%	2.7%	100%	3
40	64.3%	51.1%	6.1%	96.6%	14
41	28.6%	53.8%	3.1%	93.7%	14
42	-	50.7%	-	-	0
43	50.0%	50.5%	5.3%	94.8%	12
44	-	49.7%	-	-	0
45	53.8%	53.1%	13.2%	89.7%	13
46	100%	55.9%	11.8%	100%	2
47	0%	50.0%	0%	97.3%	2
48	42.9%	50.5%	5.2%	93.3%	14
49	37.5%	45.5%	7.7%	85.7%	8
50	75.0%	50.0%	16.7%	93.8%	4
51	0%	52.3%	0%	95.7%	2
52	100%	37.5%	16.7%	100%	1
53	66.7%	5.09%	7.4%	97.3%	3
54	70.0%	53.7%	6.5%	97.5%	10
55	42.9%	55.3%	12.5%	86.7%	7
56	66.7%	63.4%	28.6%	89.7%	9

## 12 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Robert Gürkov für die Überlassung des Themas und die Hilfestellung bei der Erstellung dieser Arbeit. Von Beginn an bis zum Schluss wurde ich stets freundlich und mit außergewöhnlich viel Geduld betreut.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. Ralf Strobl vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie der LMU für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

An dieser Stelle möchte ich mich ausdrücklich bei Christian Hessel bedanken für seine Liebe, seine Anregungen und uneingeschränkten Support.

Tausend Dank ebenfalls an Dr. Andreas Böck und an all meine Freunde, ohne die das Leben nur halb so schön wäre.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern, Dr. Manfred und Sonja Heinlin, und meiner Schwester Julia bedanken, ohne deren Unterstützung ich heute nicht da wäre, wo ich jetzt bin.

### 13 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Nina Heinlin, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Einfluss atmosphärischer Druckänderungen auf Menière-Attacken“ selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter der Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass ich die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 23.09.2020

Nina Heinlin

(Ort, Datum)

(Unterschrift)